

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
12. Juni 2003 (12.06.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/047572 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/42**, 31/422, C07D 263/24, 413/12 (74) **Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH**, Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/12162 (81) **Bestimmungsstaaten (national)**: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) Internationales Anmeldedatum: 31. Oktober 2002 (31.10.2002)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 101 59 453.4 4. Dezember 2001 (04.12.2001) DE
- (72) **Erfinder; und**
- (75) **Erfinder/Anmelder (nur für US): BUCHSTALLER, Hans-Peter** [DE/DE]; Heinrichstrasse 54, 64331 Weiterstadt (DE). **PÖSCHKE, Oliver** [DE/DE]; Dahlienweg 35, 65201 Wiesbaden (DE). **WILLEMS, Andreas** [DE/DE]; Sudetenstrasse 8, 63500 Seligenstadt (DE).
- (84) **Bestimmungsstaaten (regional)**: ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

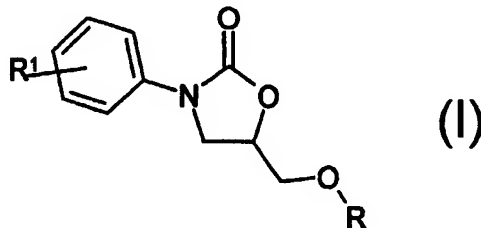
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) **Title:** USE OF 1-PHENYL-OXAZOLIDINE-2-ONE COMPOUNDS AS PROTEASE M INHIBITORS

(54) **Bezeichnung:** VERWENDUNG VON 1-PHENYL-OXAZOLIDIN-2-ON-VERBINDUNGEN ALS PROTEASE M - INHIBITOREN



(57) **Abstract:** The invention relates to the use of the 1-phenyl-oxazolidine-2-one compounds of formula (I), wherein R and R¹ are defined as in patent claim 1, the stereoisomers and physiologically acceptable salts or solvates thereof as protease M inhibitors and to novel 1-phenyl-oxazolidine-2-one compounds and the use thereof.

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft die Verwendung von 1-Phenyl-oxazolidin-2-on-Verbindungen der Formel (I), worin R und R¹ die in Patentanspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, deren Stereoisomere und deren physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate als

Protease M - Inhibitoren sowie neue 1-Phenyl-oxazolidin-2-on-Verbindungen und deren Verwendung.

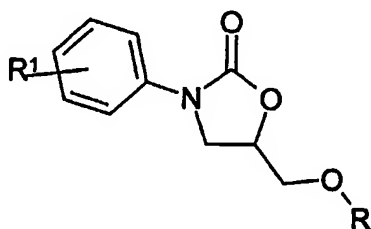
WO 03/047572 A1

- 1 -

Verwendung von 1-Phenyl-oxazolidin-2-on-Verbindungen als Protease M - Inhibitoren

Die Erfindung betrifft die Verwendung von 1-Phenyl-oxazolidin-2-on-
Verbindungen der Formel I als Protease M - Inhibitoren sowie neue 1-
Phenyl-oxazolidin-2-on-Verbindungen und deren Verwendung.

Verbindungen der Formel I sind:



worin

R unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, Ar, $(CH_2)_nAr$, OR^2 , OAr , OCF_3 , $OCOR^3$, CF_3 , $N(R^2)_2$, $NHAr$, Hal, NO_2 , CN , $(CH_2)_nCOOR^2$, $(CH_2)_nCOOAr$, $(CH_2)_nCONHA$, $(CH_2)_nCONHCycloalkyl$, $(CH_2)_nCONA_2$, $(CH_2)_nCONH(CH_2)_mAr$, COR^2 , $COAr$, SA , $S(=O)A$, SO_2A , SAr , $S(=O)Ar$, SO_2Ar , $NHCOA$, $NHCOAr$, $NHSO_2A$, $NHSO_2Ar$, $NHSO_2Ar$ und/oder

$-CH_2-\underset{\substack{| \\ COOR^3}}{CH}-N(R^3)_2$ substituiertes Phenyl, Naphthyl, oder Het¹ ist,

R¹ H₂N-C(=NH)- ist

R² H, A Phenyl oder Benzyl

Ar unsubstituiertes oder einfach, zweifach oder dreifach durch A, OR^2 , OCF_3 , CF_3 , $N(R^2)_2$, Hal, NO_2 , CN , $(CH_2)_nCOOR^2$, $CON(R^2)_2$, COR^2 , SA , $S(=O)A$, SO_2A , $NHCOA$, substituiertes Cycloalkyl, Phenyl, Naphthyl, Indanyl oder Het² ist,

Het¹ ein aromatischer ein- oder zweikernigen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und / oder S-Atomen ist,

Het² ein aromatischer ein- oder zweikernigen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und / oder S-Atomen ist,

5 A Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen,

Hal F, Cl, Br, I,.

m 0, 1, 2, oder 3 ist

n 0, 1, 2, 3 oder 4 ist

10 deren Stereoisomere und/oder deren physiologisch unbedenkliche Salze oder Solvate.

15 Verbindungen der Formel I sind teilweise bekannt aus EP 0 741 133 A1, EP 0 710 657 B1 und EP 0 645 376 B1. Entsprechend den genannten Dokumenten wirken die Verbindungen als Integrin-Inhibitoren, wobei sie insbesondere Wechselwirkungen der β_3 - und β_5 -Integrinrezeptoren, und hier insbesondere $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$ und $\alpha_{IIb}\beta_3$ -Rezeptoren mit deren Liganden
20 hemmen. Besonders hemmen sie die Bindung von Fibrinogen, Fibronectin und des von-Willebrand-Faktors an den Fibrinogenrezeptor der Blutplättchen (Glykoprotein IIb/IIIa) als auch die Bindung derselben und weiterer adhäsiver Proteine, wie Vitronectin, Kollagen und Laminin, an die entsprechenden Rezeptoren auf der Oberfläche verschiedener Zelltypen
25 und beeinflussen somit Zell-Zell- und Zell-Matrix-Wechselwirkungen, hemmen oder verhindern die Gefäßausbildung und zeigen somit einen antiangiogenetischen Effekt. Es wurde daher vorgeschlagen, die Verbindungen zur Behandlung von Thrombosen, Apoplexie, Herzinfarkt, Angina pectoris, osteolytische Erkrankungen, insbesondere Osteoporose
30 und Restenose nach Angioplastie, Ischämien, Entzündungen,

Arteriosklerose, von akutem Nierenversagen und als Anti-Tumor-Mittel einzusetzen. Weiterhin beschrieben ist die Verwendung der Verbindungen als Antiseptika.

5 Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass die genannten
Verbindungen auch die Protease M hemmen. Protease M ist eine
Serinprotease, die in verschiedenen Tumorgeweben und Zelllinien
exprimiert wird (primäre Brust-, Ovar-, und Pankreastumore, sowie Brust-
und Darmtrakt-Tumorzelllinien; Anisowicz A. et al., Molecular Medicine,
10 624ff. (1996), Yamashiro, K. et al. Biochim. Biophys. Acta, 1350, 11ff.
(1997)). Insbesondere in Ovartumoren wurde eine Überexpression von
Protease M gezeigt und mit der invasiven Natur und deren Fähigkeit zum
Wachstum in Verbindung gebracht (Tanimoto H. et al., Tumour-Biol., 22,
11ff. (2001)). Auch gilt Protease M als Biomarker für Ovartumore
15 (Diamandis E.P. et al. Clin. Biochem. 33, 579ff. (2000)).
Protease M wurde weiterhin nachgewiesen im menschlichen Gehirn und
könnte an neurogenerativen Krankheiten wie Morbus Alzheimer und
Morbus Parkinson beteiligt sein (Little, S.P. et al. JBC 272, 2513ff. (1997)).
Beim Morbus Alzheimer wurde Proteinase M in erhöhten Konzentrationen
20 nachgewiesen und als Biomarker für diese Erkrankung vorgeschlagen
(Diamandis E.P. et al., Clin. Biochem. 33, 663ff. (2000)).

Die Hemmung der enzymatischen Aktivität durch die Verbindungen kann
beispielsweise nach der von Yamashiro K. et al. beschriebenen Methode
25 durchgeführt werden (Yamashiro K. et al., Biochimica et Biophysica Acta,
1350, 11ff. (1997)).

Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der Verbindungen der
Formel I zur Hemmung der Protease M.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der Verbindungen der Formel I zur Herstellung eines Medikamentes zur Therapie und/oder Prophylaxe von Krankheiten die mit einer erhöhten Expression der Protease M einhergehen.

5

Beispiele für Krankheiten, die mit erhöhter Expression von Protease M einhergehen und bei denen die Verbindungen der Formel I erfindungsgemäß eingesetzt werden können, sind bestimmte Tumorerkrankungen wie primäre Brust-, Ovar-, und Pankreastumore und neurodegenerative Erkrankungen wie Morbus Alzheimer und Morbus Parkinson.

10

Die Verbindungen der Formel I besitzen mindestens ein chirales Zentrum und können daher in mehreren stereoisomeren Formen auftreten. Alle diese Formen (z.B. D- und L-Formen) und deren Gemische (z.B. die DL-Formen) sind in der Formel eingeschlossen.

15

In den Verbindungen nach Anspruch 1 sind auch sogenannte Prodrug-Derivate eingeschlossen, d.h. mit z.B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden.

20

Ferner können freie Aminogruppen oder freie Hydroxygruppen als Substituenten von Verbindungen der Formel I mit entsprechenden Schutzgruppen versehen sein.

25

Unter Solvaten der Verbindungen der Formel I werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen der Formel I verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft

ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Additionsverbindungen mit Alkoholen, wie z.B. mit Methanol oder Ethanol.

5 Für die gesamte Erfindung gilt, daß sämtliche Reste, die mehrfach auftreten, wie z.B. A, gleich oder verschieden sein können, d.h. unabhängig voneinander sind.

10 In den vorstehenden Formeln bedeutet A Alkyl, ist linear oder verzweigt, und hat 1 bis 8, vorzugsweise 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, Heptyl oder Octyl. Weiterhin bevorzugte Ausführungsformen von A sind die genannten Alkylgruppen, die jedoch ein- oder mehrfach durch Hal oder NO₂ substituiert sein können, vorzugsweise Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl oder 2-Nitroethyl, oder Alkylgruppen, deren Kohlenstoffkette durch -O- unterbrochen sein können, 20 vorzugsweise -CH₂-O-CH₃, -CH₂-O-CH₂-CH₃ oder -CH₂-CH₂-O-CH₃. Besonders bevorzugt für A ist Methyl oder Ethyl.

25 Ar ist unsubstituiertes oder einfach, zweifach oder dreifach durch A, OR², OCF₃, CF₃, N(R²)₂, Hal, NO₂, CN, (CH₂)_nCOOR², CON(R²)₂, COR², SA, S(=O)A, SO₂A, NHCOA, substituiertes Cycloalkyl, Phenyl, Naphthyl, Indanyl oder Het². Bevorzugt ist unsubstituiertes, vorzugsweise - wie angegeben - monosubstituiertes Phenyl, Naphtyl, Indanyl oder Het². Im einzelnen bevorzugt ist Naphthyl, Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Cyanphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, 30

5 m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p- Chlorphenyl, o-, m- oder p-
Methylthiophenyl, o-, m- oder p-Methylsulfinylphenyl, o-, m- oder p-
Methylsulfonylphenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-
Methylaminophenyl, o-, m- oder p-Dimethylaminophenyl, o-, m- oder p-
Nitrophenyl, o-, m- oder p-Acetylphenyl, o-, m- oder p-
Methoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-Aminocarbonylphenyl,
weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-,
2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-
Dibromphenyl, 2-Chlor-3-methyl-, 2-Chlor-4-methyl-, 2-Chlor-5-methyl-, 2-
10 Chlor-6-methyl-, 2-Methyl-3-chlor-, 2-Methyl-4-chlor-, 2-Methyl-5-chlor-, 2-
Methyl-6-chlor-, 3-Chlor-4-methyl-, 3-Chlor-5-methyl- oder 3-Methyl-4-chlor-
phenyl, 2-Brom-3-methyl-, 2-Brom-4-methyl-, 2-Brom-5-methyl-, 2-Brom-6-
methyl-, 2-Methyl-3-brom-, 2-Methyl-4-brom-, 2-Methyl-5-brom-, 2-Methyl-
6-brom-, 3-Brom-4-methyl-, 3-Brom-5-methyl- oder 3-Methyl-4-bromphenyl,
15 2,4- oder 2,5-Dinitrophenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 2,3,4-, 2,3,5-,
2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Trichlorphenyl, 2,4,6-Tri-tert.-Butylphenyl, 2,5-Di-
methylphenyl, p-Iodphenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 4-Fluor-3,5-
dimethylphenyl, 2-Fluor-4-bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl, 2,4-
Dichlor-5-methylphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-6-methoxy-
20 phenyl, 2-Methoxy-5-methylphenyl, 2,4,6-Triisopropylphenyl.

Cycloalkyl hat 3 bis 15 C-Atome und bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl,
Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl,
besonders bevorzugt Cyclohexyl. Cycloalkyl bedeutet ebenfalls mono- oder
25 bicyclische Terpene, vorzugsweise p-Menthan, Menthol, Pinan, Bornan
oder Campher, wobei jede bekannte stereoisomere Form eingeschlossen
ist oder Adamantyl. Für Campher bedeutet dies sowohl L-Campher als
auch D-Campher.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl, Br oder I. Besonders bevorzugt ist Hal F oder Cl.

Het¹ ist ein Heterocyclus mit 1, 2, 3 und/oder 4 N-, O- und / oder S-Atomen, vorzugsweise 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, Indan-1- oder -2-yl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolinyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolinyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 1H-Imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl oder 1,8-Naphthyridin-7-yl. Besonders bevorzugt ist 4-Pyridyl.

Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein. Het¹ kann also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 4,5-Dihydro-imidazol-2-yl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, Morpholinyl, Benzo[1,3]dioxol-4- oder -5-yl, 5-, 6-, 7-, 8-Chromanyl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl oder 1,2,3,4-Tetrahydro-1,8-naphthyridin-7-yl.

Hydrierte oder teilhydrierte Het-Reste können zusätzlich durch =NH oder Carbonylsauerstoff substituiert sein.

Het² ist ein Heterocyclus mit 1, 2, 3 und/oder 4 N-, O- und / oder S-Atomen, vorzugsweise Thiazol-2-, -3-, -4- oder 5-yl, Isothiazol-2-, -3-, -4- oder 5-yl,

1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridinyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder -5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinoliny, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinoliny, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnoliny, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazoliny, 1H-Imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl oder 1,8-Naphthyridin-7-yl. Besonders bevorzugt ist 4-Pyridyl.

Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein. Het² kann also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, Tetrahydro-1-, -2-, oder -3-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidiny, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 4,5-Dihydro-imidazol-2-yl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidiny, Morpholiny, Benzo[1,3]dioxolyl, Chromanyl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl oder 1,2,3,4-Tetrahydro-1,8-naphthyridin-7-yl.

Hydrierte oder teilhydrierte Het-Reste können zusätzlich durch =NH oder Carbonylsauerstoff substituiert sein. Bevorzugt ist 3H-Chinazolin-4-on-yl.

n bedeutet vorzugsweise 0, 1, 2, 3 oder 4, ganz besonders bevorzugt bedeutet n 0, 1 oder 2.

m bedeutet vorzugsweise 0, 1, 2 oder 3 ganz besonders bevorzugt bedeutet m 0, 1 oder 2.

Soweit die Verbindungen der Formel I Biphenyl enthalten, ist der zweite Phenylrest vorzugsweise in der 3- oder 4-Position an den ersten Phenylrest gekuppelt, besonders bevorzugt an die 4-Position des ersten Phenylrings.

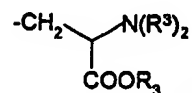
5 Dementsprechend ist Gegenstand der Erfindung insbesondere die Verwendung derjenigen Verbindungen der Formel I als Proteinase M-Inhibitoren, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige der für die Verwendung als Proteinase M-Inhibitoren bevorzugten Gruppen von
10 Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis li ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

15 in Ia) R^2 A bedeutet;
in Ib) R unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, Ar, $(CH_2)_nAr$, OR^2 , OAr, OCF_3 , $OCOR^3$, CF_3 , $N(R^2)_2$, $NHAr$, Hal, NO_2 , CN, $(CH_2)_nCOOR^2$, $(CH_2)_nCOOAr$, $(CH_2)_nCONHA$, $(CH_2)_nCONHCycloalkyl$, $(CH_2)_nCONA_2$, $(CH_2)_nCONH(CH_2)_mAr$, COR^2 , $COAr$, $NHCOA$, $NHCOAr$, und/oder
20 $-CH_2-\underset{\substack{| \\ COOR_3}}{CH}-N(R^3)_2$ substituiertes Phenyl, Naphthyl, oder Het¹ ist,

25 in Ic) R^2 A bedeutet;
R unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach
30 durch A, Ar, $(CH_2)_nAr$, OR^2 , OAr, OCF_3 ,

- 10 -

OCOR^3 , CF_3 , $\text{N(R}^2)_2$, NHA_r , Hal , NO_2 , CN ,
 $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^2$, $(\text{CH}_2)_n\text{COOA}_r$, $(\text{CH}_2)_n\text{CONHA}$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{CONHCycloalkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CONA}_2$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{CONH(CH}_2)_m\text{A}_r$, COR^2 , COA_r , NHCOA ,
 NHCOA_r , und/oder



substituiertes Phenyl, Naphthyl,
oder Het^1 ist,

10 in ld) A_r

unsubstituiertes oder einfach, zweifach oder
 dreifach durch A , OR^2 , OCF_3 , CF_3 , $\text{N(R}^2)_2$, Hal ,
 NO_2 , CN , $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^2$, $\text{CON(R}^2)_2$, COR^2 ,
 NHCOA , substituiertes Cycloalkyl, Phenyl,
 Naphthyl, Indanyl oder Het^2 ist,

15

in le) R^2
 A_r

A bedeutet;
 unsubstituiertes oder einfach, zweifach oder
 dreifach durch A , OR^2 , OCF_3 , CF_3 , $\text{N(R}^2)_2$, Hal ,
 NO_2 , CN , $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^2$, $\text{CON(R}^2)_2$, COR^2 ,
 NHCOA , substituiertes Cycloalkyl, Phenyl,
 Naphthyl, Indanyl oder Het^2 ist,

20

in lf) Het^1

ein aromatischer ein- oder zweikernigen
 Heterocyclus mit 1 oder 2 N- und / oder O-
 Atomen ist

25

in lg) Het^2

ein aromatischer ein- oder zweikernigen
 Heterocyclus mit 1, 2 oder 3 N-, S- und / oder
 O- Atomen ist

30

5	in ih) R	<p>unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, Ar, $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$, OR^2, OAr, OCF_3, OCOR^3, CF_3, $\text{N}(\text{R}^2)_2$, NHAr, Hal, NO_2, CN, $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^2$, $(\text{CH}_2)_n\text{COOAr}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CONHA}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CONHCycloalkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CONA}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{CONH}(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$, COR^2, COAr, NHCOA, NHCOAr, und/oder</p> <p> $\begin{array}{c} \text{-CH}_2\text{-} \\ \\ \text{N}(\text{R}^3)_2 \\ \\ \text{COOR}_3 \end{array}$ substituiertes Phenyl, Naphthyl, oder Het¹ ist, </p>
10		
15	<p>R¹ H₂N-C(=NH)- ist</p> <p>R² A bedeutet;</p> <p>Ar unsubstituiertes oder einfach, zweifach oder dreifach durch A, OR^2, OCF_3, CF_3, $\text{N}(\text{R}^2)_2$, Hal, NO_2, CN, $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^2$, $\text{CON}(\text{R}^2)_2$, COR^2, NHCOA, substituiertes Cycloalkyl, Phenyl, Naphthyl, Indanyl oder Het² ist,</p>	
20	Het ¹	ein aromatischer ein- oder zweikernigen Heterocyclus mit 1 oder 2 N- und / oder O-Atomen ist
25	Het ²	ein aromatischer ein- oder zweikernigen Heterocyclus mit 1, 2 oder 3 N-, S- und / oder O- Atomen ist
30	A	Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen
	Hal	F, Cl, Br, I,
	m	0, 1, 2, oder 3
	n	0, 1, 2, 3 oder 4 ist

- 12 -

5	in ii)	R	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch $(CH_2)_nAr$, OR^2 , OAr , $OCOR^2$, $(CH_2)_nCOOR^2$, $(CH_2)_nCONHA$, $(CH_2)_nCONHCycloalkyl$, $(CH_2)_nCONA_2$, $(CH_2)_nCONH(CH_2)_mAr$, COR^2 , $COHet^2$ und/oder $NHCOA$ substituiertes Phenyl, Naphthyl, oder Het^1 ist,
		R^1	$H_2N-C(=NH)-$ ist,
		R^2	A bedeutet;
10		Ar	unsubstituiertes oder einfach, zweifach oder dreifach durch A, OR^2 , OCF_3 , CF_3 , Hal, $(CH_2)_nCOOR^2$, COR^2 , $NHCOA$, substituiertes Cycloalkyl, Phenyl oder Het^2 ist,
15		Het^1	1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, Indan-1- oder -2-yl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinoliny, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinoliny, Benzo[1,3]dioxol-4- oder -5-yl oder 5-, 6-, 7-, 8-Chromanyl bedeutet
20		Het^2	Thiazol-2-, -3-, -4- oder 5-yl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridiny, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, Tetrahydro-1-, -2-, oder -3-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidiny, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidiny, Morpholiny, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperaziny oder 3H-Chinazolin-4-on-yl bedeutet;
25		A	Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 Kohlenstoffatomen
		Hal	F, Cl, Br, I,
30		m	0, 1, 2, oder 3

n 0, 1, 2, 3 oder 4 ist

Es war eine weitere Aufgabe der Erfindung weitere Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die zur Hemmung der Protease M geeignet sind.

5

Gegenstand der Erfindung sind daher weiterhin die folgenden Verbindungen:

10

3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-N-phenylbenzamid;

N-Butyl-3-[3-(4-carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]benzamid;

3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-N,N-diethylbenzamid;

15

3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-N,N-dipropylbenzamid;

3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-N,N-dibutylbenzamid;

20

4-{2-Oxo-5-[3-(pyrrolidin-1-carbonyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-3-yl}benzamidin;

4-{2-Oxo-5-[3-(piperidin-1-carbonyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-3-yl}benzamidin;

4-{5-[3-(Morpholin-1-carbonyl)-phenoxy-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}benzamidin;

25

3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-N-cyclohexylbenzamid;

N-Benzyl-3-[3-(4-carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]benzamid;

30

3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-N-ethylbenzamid;

3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-*N*-propyl-benzamid;

3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-*N*-(3-flouro-benzyl)-benzamid;

5 3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-*N*-(4-flouro-benzyl)-benzamid;

3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-*N*-(4-methyl-benzyl)-benzamid;

10 3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-*N*-(3-methoxy-benzyl)-benzamid;

3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-*N*-(4-methoxy-benzyl)-benzamid;

3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-*N*-(4-triflouromethoxy-benzyl)-benzamid;

15 3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-*N*-phenethyl-benzamid;

3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-*N*-(3-methoxy-phenethyl)-benzamid;

20 3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-*N*-(3,4-dimethoxy-phenethyl)-benzamid;

3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-*N*-(4-methoxy-phenethyl)-benzamid

3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-*N*-(4-flouro-phenyl)-benzamid;

25 3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-*N*-(4-methyl-phenyl)-benzamid;

3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-*N*-(3-methoxy-phenyl)-benzamid;

30 3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-*N,N*-dimethyl-benzamid;

3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-*N*-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-benzamid;

3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-*N*-thiazol-2-yl-benzamid;

5 3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-*N*-(4-methoxy-phenyl)-benzamid;

4-{5-[4-(5-Methyl-pyridin-2-yl)-phenoxy-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin;

10 2-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-*N,N*-dimethyl-benzamid;

4-{5-[3-Methyl-4-(2-methyl-4-oxo-4*H*-chinazolin-3-yl)-phenoxy-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin;

5-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-2-methyl-1-propyl-1*H*-indol-3-carbonsäureethylester;

15 4-{5-[4-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-phenoxy-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin;

4-{2-Oxo-5-[4-(1,3,5-trimethyl-1*H*-pyrazol-4-ylmethyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin;

4-[2-Oxo-5-(2-piperidin-1-yl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

20 4-[5-(2-Morpholin-4-yl-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

4-[2-Oxo-5-(3-piperidin-1-yl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

4-[5-(4-Imidazol-1-yl-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

4-[5-(3-Acetyl-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

25 {4-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-phenyl}-essigsäureethylester;

N-(4-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-phenyl)-acetamid;

2-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-*N*-phenyl-benzamid;

30 4-{2-Oxo-5-[4-(2-*p*-tolyl-ethyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin;

- 2-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-4-methoxy-
benzoesäuremethylester;
- 4-[2-Oxo-5-(4-propoxy-phenoxy-methyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;
- 4-[2-Oxo-5-[4-(4-propyl-cyclohexyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-3-yl]-
benzamidin;
- 4-[5-(Naphthalen-1-yloxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;
- 4-[5-(Naphthalen-2-yloxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;
- 4-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-
benzoesäureethylester;
- 2-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-
benzoesäuremethylester;
- 2-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-
benzoesäureethylester;
- 4-[2-Oxo-5-(3-trifluoromethyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;
- 4-[5-(4-Cyclohexyl-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;
- 4-[5-(2,4-Dichloro-6-piperidin-1-ylmethyl-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-
3-yl]-benzamidin;
- 4-[5-(2-Benzyl-4-chloro-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;
- 4-[5-(Chroman-6-yloxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;
- 4-[5-(4-Indan-1-yl-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;
- 3-{4-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-phenyl}-
propionsäuremethylester;
- 3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-
benzoesäuremethylester;
- 4-[5-(6-Methoxy-naphthalen-2-yloxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-
benzamidin;
- 4-[2-Oxo-5-(4-trifluoromethoxy-phenoxy-methyl)-oxazolidin-3-yl]-
benzamidin;
- 4-[5-(1*H*-Indol-5-yloxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;
- 4-[2-Oxo-5-(4-phenoxy-phenoxy-methyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

- 4-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-
phthalsäuredimethylester;
- 4-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-3-propyl-
benzoesäuremethylester;
- 5 4-[2-Oxo-5-(4-propionyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;
- 4-[5-(4-Acetyl-2-methoxy-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-
benzamidin;
- 4-[5-(4-propionyl-2-methoxy-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-
benzamidin;
- 10 2-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-N,N-bis-(3-
methyl-butyl)-benzamid;
- N-{4-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-3-methyl-
naphthalen-1-yl}-acetamid;
- 4-[2-Oxo-5-(2-trifluoromethyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;
- 15 4-[5-(Biphenyl-3-yloxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;
- 4-[2-Oxo-5-(3-phenoxy-phenoxy-methyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;
- 4-[5-(Biphenyl-4-yloxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;
- N-{2-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-phenyl}-
acetamid;
- 20 2-[3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-4-methoxy-
benzoesäuremethylester;
- 3-[2-Oxo-5-(4-propoxy-phenoxy-methyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;
- 3-[2-Oxo-5-[4-(4-propyl-cyclohexyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-3-yl]-
benzamidin;
- 25 3-[5-(Naphthalen-1-yloxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;
- 3-[5-(Naphthalen-2-yloxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;
- 2-[3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-
benzoesäureethylester;
- 3-[5-(4-Cyclohexyl-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;
- 30 3-[5-(2,4-Dichloro-6-piperidin-1-ylmethyl-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-

3-yl]-benzamidin;

3-[5-(2-Benzyl-4-chloro-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

3-[5-[5-Methyl-2-(3-phenyl-propyl)-phenoxy-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

5 4-[5-(2-Acetyl-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

4-[5-(4-*tert.*-Butyl-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

3-[2-Oxo-5-[4-(2-*p*-tolyl-ethyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

2-[3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-*N*-phenyl-benzamid;

10 3-[5-(4-Indan-1-yl-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

3-[4-[3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-phenyl]-propionsäuremethylester;

3-[5-(7-Methoxy-naphthalen-2-yloxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

15 3-[5-(6-Methoxy-naphthalen-2-yloxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

3-[3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-benzoesäuremethylester;

4-[5-(3-Acetyl-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

20 3-[5-(2-Methyl-1H-indol-4-yloxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;
N-[4-[3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-phenyl]-acetamid;

2-[3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-benzoesäuremethylester;

25 4-[3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-benzoesäureethylester;

3-[2-Oxo-5-(3-trifluoromethyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

3-[2-Oxo-5-(4-phenoxy-phenoxy-methyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

30 *N*-[2-[3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-phenyl]-acetamid;

- 4-[5-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxymethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;
3-[2-Oxo-5-(quinolin-6-yloxymethyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;
4-[3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-
phthalsäuredimethylester;
5 4-[3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-3-propyl-
benzoessäuremethylester;
3-[2-Oxo-5-(4-propionyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;
3-[5-(4-Acetyl-2-methoxy-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-
benzamidin;
10 3-[2-Oxo-5-(3-phenoxy-phenoxy-methyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;
3-[5-(Biphenyl-3-yloxymethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;
3-[2-Oxo-5-(2-trifluoromethyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;
N-{4-[3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-3-methyl-
naphthalen-1-yl}-acetamid;
15 2-[3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-N,N-bis-(3-
methyl-butyl)-benzamid;
3-[5-(2-Methoxy-4-propionyl-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-
benzamidin;
4-[5-(2-Acetyl-4-bromo-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;
20 3-[5-(Isoquinolin-5-yloxymethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;
3-[3-(4-carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-phenyl-
essigsäureester;
4-[2-Oxo-5-(chinolin-8-yloxymethyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;
4-[2-Oxo-5-(chinolin-5-yloxymethyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;
25 4-[5-(2-Methoxy-4-morpholin-4-ylmethyl-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-
3-yl]-benzamidin;
3-[2-Oxo-5-(chinolin-8-yloxymethyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;
4-[5-(1H-Indol-6-yloxymethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;
4-[5-[4-(4-Methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-phenoxy-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-
30 yl]-benzamidin;

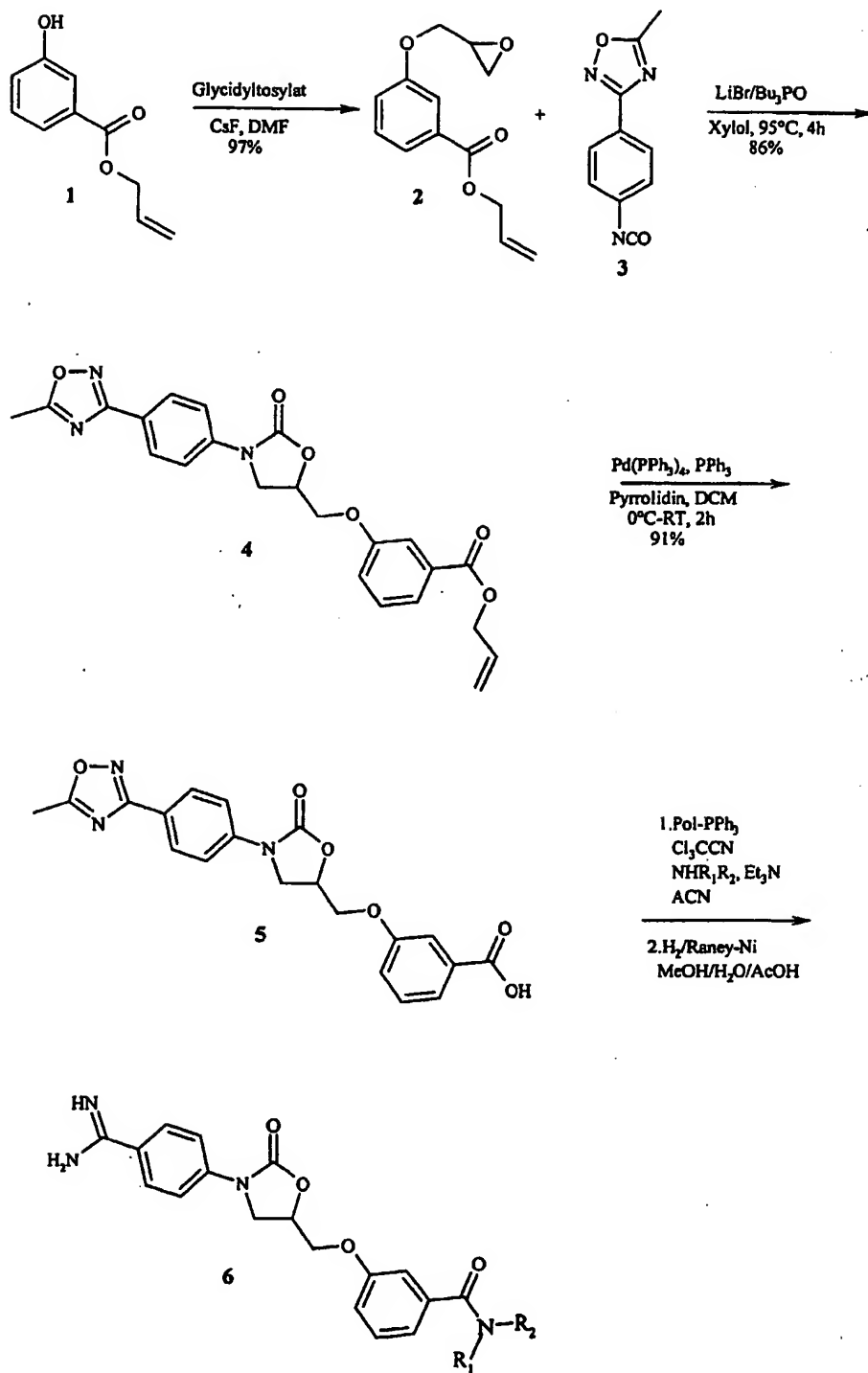
- 3-[5-(1*H*-Indol-5-yloxymethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;
3-[5-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxymethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;
3-[5-(4-*tert*-Butyl-phenoxy)methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;
3-[5-(Biphenyl-4-yloxymethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;
5 4-[2-Oxo-5-(isochinolin-5-yloxymethyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;
3-[5-(Chroman-6-yloxymethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;
3-[3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-*N*-phenyl-
benzamid;
3-[2-Oxo-5-[3-(1-pyrrolidin-1-yl-methanoyl)-phenoxy)methyl]-oxazolidin-3-
10 yl]-benzamidin;
3-[5-[3-(1-Morpholin-4-yl-methanoyl)-phenoxy)methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-
yl]-benzamidin;
3-[3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-*N,N*-
dimethyl-benzamid;
15 3-[3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]- *N*-(4-
methoxy-phenyl)-benzamid;
3-[2-Oxo-5-[4-(1-pyrrolidin-1-yl-methanoyl)-phenoxy)methyl]-oxazolidin-3-
yl]-benzamidin;
3-[2-Oxo-5-[4-(1-piperidin-1-yl-methanoyl)-phenoxy)methyl]-oxazolidin-3-yl)-
20 benzamidin;
3-[2-Oxo-5-[3-(1-piperidin-1-yl-methanoyl)-phenoxy)methyl]-oxazolidin-3-yl)-
benzamidin;
3-[3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-*N*-(3-
methoxy-benzyl)-benzamid;
25 *N,N*-Dibutyl-3-[3-(3-carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-
benzamid;
4-[2-Oxo-5-[4-(1-pyrrolidin-1-yl-methanoyl)-phenoxy)methyl]-oxazolidin-3-
yl)-benzamidin;
4-[3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-*N,N*-dipropyl-
30 benzamid;

4-[3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-N-phenyl-
benzamid,
deren Stereoisomere und/oder deren physiologisch unbedenklichen Salze
oder Solvate

5

Die vorgenannten Verbindungen können wie im folgenden ausgeführt
hergestellt werden.

Syntheseschema 1



- (a) 5.71 g 1 (32 mmol) und 14.6 g Cäsiumfluorid (96.14 mmol) wurden in 40 ml DMF unter Argon-Atmosphäre gelöst und 30 min gerührt. Anschließend wurden 14.63 g Glycidyltosylat (64.09 mmol), gelöst in 17 ml DMF, zugetropft. Nach 96 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit 300 ml Dichlormethan verdünnt, mit 75 ml 1 N NaOH-Lösung extrahiert, mit Wasser (3x) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingedampft. Nach Reinigung mittels Vakuumflashchromatographie (215 g Kieselgel, Eluens: Petrolether (40-60 °C)/Diethylether (4:1)) wurden 7.28 g (97%) 2, farbloses Öl, erhalten.
- (b) 218.3 mg Tri-n-butylphosphinoxid und 86.8 mg Lithiumbromid wurden in 1 ml Xylol gelöst und 1 h bei 140 °C gerührt. 1.31 g 3 (6.52 mmol) wurden unter Argon-Atmosphäre in 6.5 ml Xylol suspendiert und bei Raumtemperatur mit 2.29 g 2 (9.78 mmol), gelöst in 6.5 ml Xylol versetzt und auf 60 °C erwärmt. Nun wurden 650 µl (0.65 mmol) der vorbereiteten Katalysatorlösung zugetropft und das Reaktionsgemisch 4 h bei 95 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt und der Rückstand mit 20 ml Diethylether versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt, mit Diethylether/Petrolether (40-60 °C) (7:3) nachgewaschen und über Nacht im Vakuum getrocknet. Die Mutterlauge wurde eingedampft und aus dem Rückstand wurde weiteres Produkt durch Kristallisation mit Diethylether/Petrolether gewonnen.
- Ausbeute: 2.46 g (87%) 4, farblose Kristalle
- (c) 7.43 g 4 (17.06 mmol), 268.5 mg Triphenylphosphin (1.02 mmol) und 591.5 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0.51 mmol)

- 24 -

wurden unter Argon-Atmosphäre in 100 ml Dichlormethan suspendiert und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurden 2.82 ml Pyrrolidin (34.12 mmol) zugegeben, das Reaktionsgemisch 1.5 h bei 0 °C und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 300 ml Dichlormethan verdünnt und 150 ml 1 N HCl gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt und der entstandene Niederschlag in der wässrigen Phase abgesaugt, mit Wasser gewaschen im Vakuum getrocknet. Das Filtrat wurde mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit Wasser (2x 50ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde mit 30 ml Ethylacetat/Diethylether (8:2) digeriert, abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

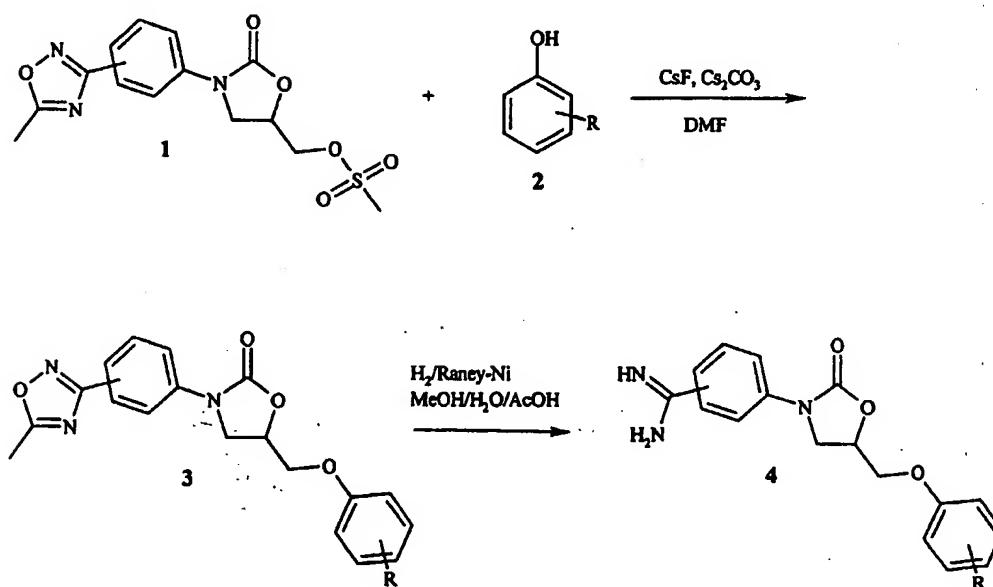
Ausbeute: 6.28 g (93%) 5, farbloser Feststoff

- (d) 84 mg (0.25 mmol) polymergebundenes Triphenylphosphin wurden unter Argon-Atmosphäre nacheinander mit einer Lösung von 50 mg 5 (0.126 mmol) in 2 ml DMF und 51 µl Trichloracetonitril (0.5 mmol) versetzt und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 5 Äquivalente (0.63 mmol) des entsprechenden Amins und 264 µl (1.89 mmol) Triethylamin zugegeben und weitere 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde abgesaugt und der Rückstand mit warmen DMF (2 ml) und Dichlormethan (2 ml) nachgewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden eingedampft. Der Rückstand wurde in 3 ml Chloroform aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Chloroform (2 x 2 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde mit Aceton (1 ml) digeriert, abgesaugt, mit Aceton/Diethylether (1:1) nachgewaschen

und im Vakuum getrocknet.

Die erhaltenen Verbindungen wurden abschließend mit Raney-Nickel in MeOH/THF – 1/3 unter Zusatz von Eisessig hydriert. Die Reaktionslösung wurde über Kieselgur abfiltriert, mit 1 ml MeOH nachgewaschen und anschließend eingengt. Der Rückstand wurde in 3 ml Acetonitril/Wasser (1:1) aufgenommen, eingefroren und gefriergetrocknet.

Syntheschema 2



- (a) 50 mg (0.142 mmol) Mesylat 1 wurden zusammen mit 60.3 mg (0.185 mmol) Cäsiumcarbonat und 4.3 mg (0.028 mmol) Cäsiumfluorid in 1.5 ml Dimethylformamid gelöst, mit 1.1 Äquivalenten (0.156 mmol) des entsprechenden Phenols 2 versetzt und 18h bei 50 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 2 ml Wasser und 0.5 ml 1N NaOH versetzt und 5 min gerührt. Der

ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt, mit 2ml VE-Wasser und etwas Aceton gewaschen und im Vakuum bei 40 °C über Nacht getrocknet.

- 5 (b) Verbindungen 3 wurden abschließend mit Raney-Nickel in MeOH/THF – 1/3 unter Zusatz von Eisessig hydriert. Die Reaktionslösung wurde über Kieselgur abfiltriert, mit 1 ml MeOH nachgewaschen und anschließend eingengt. Der Rückstand wurde in 3 ml Acetonitril/Wasser (1:1) aufgenommen, eingefroren
10 und gefriergetrocknet.

Die Basen der vorgenannten, im Einzelnen aufgeführten Verbindungen können mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz überführt
15 werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, schweflige
20 Säure, Dithionsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie z.B. Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder
25 Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Hexansäure, Octansäure, Decansäure, Hexadecansäure, Octadecansäure, Pivalinsäure, Diethylelessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure,
30 Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure,

Trimethoxybenzoesäure, Adamantancarbonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Glycolsäure, Embonsäure, Chlorphenoxyessigsäure, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Prolin, Glyoxylsäure, Palmitinsäure, Parachlorphenoxyisobuttersäure, Cyclohexancarbonsäure, Glucose-1-phosphat, Naphthalin-mono- und disulfonsäuren oder Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und/oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Andererseits können Verbindungen der Formel I mit Basen (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall- oder in die entsprechenden Ammoniumsalze umgewandelt werden.

Gegenstand der Erfindung sind auch die vorgenannten, im Einzelnen aufgeführten Verbindungen, ihre Stereoisomere und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate als Arzneistoffe.

Weiterhin sind Gegenstand der Erfindung die vorgenannten, im Einzelnen aufgeführten Verbindungen, ihre Stereoisomere und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate als Integrin- und/oder Proteinase M-Inhibitoren.

Gegenstand der Erfindung sind auch die vorgenannten, im Einzelnen aufgeführten Verbindungen, ihre Stereoisomere und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate zur Prophylaxe und / oder Therapie von Tumorerkrankungen und/oder neurodegenerativen Erkrankungen.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Zubereitung mindestens enthaltend eine der vorgenannten, im Einzelnen aufgeführten

Verbindungen, deren Stereoisomere und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate. Hierbei können die vorgenannten, im Einzelnen aufgeführten Verbindungen zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und
5 gegebenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische
10 oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlenhydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk,
15 Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung
20 Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung
25 des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

Für die Applikation als Inhalationsspray können Sprays verwendet werden, die den Wirkstoff entweder gelöst oder suspendiert in einem Treibgas oder Treibgasgemisch (z.B. CO₂ oder Fluorchlorkohlenwasserstoffen) enthalten. Zweckmäßig verwendet man den Wirkstoff dabei in mikronisierter Form, wobei ein oder mehrere zusätzliche physiologisch verträgliche Lösungsmittel zugegen sein können, z.B. Ethanol. Inhalationslösungen können mit Hilfe üblicher Inhalatoren verabreicht werden.

Die vorgenannten, im Einzelnen aufgeführten Verbindungen werden in der Regel in Dosierungen zwischen etwa 0,05 und 500 mg verabreicht, bevorzugt zwischen 0,5 und 100 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,01 und 2 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt.

Ferner können die vorgenannten, im Einzelnen aufgeführten Verbindungen als Integrinliganden zur Herstellung von Säulen für die Affinitätschromatographie zur Reindarstellung von Integrinen verwendet werden.

Der Ligand, d.h. eine der vorgenannten, im Einzelnen aufgeführten Verbindungen, wird dabei über eine Ankerfunktion, z.B. die Carboxygruppe, an einen polymeren Träger kovalent gekuppelt.

Als polymere Trägermaterialien eignen sich die an sich in der Peptidchemie bekannten polymeren festen Phasen mit vorzugsweise hydrophilen

Eigenschaften, beispielsweise quervernetzte Polyzucker wie Cellulose, Sepharose oder Sephadex^R, Acrylamide, Polymer auf Polyethylenglykolbasis oder Tentakelpolymere^R.

5 Die Herstellung der Materialien für die Affinitätschromatographie zur Integrinreinigung erfolgt unter Bedingungen, wie sie für die Kondensation von Aminosäuren üblich und an sich bekannt sind.

10 Die vorgenannten, im Einzelnen aufgeführten Verbindungen enthalten ein oder mehrere chirale Zentren und können daher in racemischer oder in optisch-aktiver Form vorliegen. Erhaltene Racemate können nach an sich bekannten Methoden mechanisch oder chemisch in die Enantiomeren getrennt werden. Vorzugsweise werden aus dem racemischen Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere
15 gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktive Säuren, wie die D- und L-Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure oder die verschiedenen optisch aktiven Camphersulfonsäuren wie β -Camphersulfonsäure. Vorteilhaft ist auch eine Enantiomerentrennung mit Hilfe einer mit einem optisch aktiven
20 Trennmittel (z.B. Dinitrobenzoyl-phenylglycin) gefüllten Säule; als Laufmittel eignet sich z.B. ein Gemisch Hexan/Isopropanol/Acetonitril, z.B. im Volumenverhältnis 82:15:3.

25 Natürlich ist es auch möglich, optisch aktive Verbindungen der vorgenannten, im Einzelnen aufgeführten Verbindungen nach den oben beschriebenen Methoden zu erhalten, indem man Ausgangsstoffe verwendet, die bereits optisch aktiv sind.

30 Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls

erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel, durch präparative HPLC und/oder durch Kristallisation. Die gereinigten Verbindungen werden gegebenenfalls gefriergetrocknet.

Als Eluenten kommen Gradienten aus Acetonitril (B) mit 0,01 % TFA (Trifluoressigsäure) und Wasser (A) mit 0,01 % TFA zum Einsatz. Der Gradient wird in Volumenprozent Acetonitril angegeben.

Die HPLC-Analysen (Retentionszeit RT) erfolgten in den folgenden Systemen:

Säule: Lichrospher RP-select-B (5µm/125mm) mit einem 9 Minuten Gradienten von 20 bis 100 % Wasser / Acetonitril / 0,01 % Trifluoressigsäure, bei 1,5 ml/min Fluss und Detektion bei 220 nm.

Massenspektrometrie (MS) mittels ESI (Electro Spray Ionisation): MS-ESI (M+H)⁺.

Die Beispiele, ohne darauf beschränkt zu sein, erläutern die Erfindung.

Soweit die als Beispiele beschriebenen Verbindungen als verschiedene Stereoisomere vorliegen können und keine Angaben zur Stereochemie gegeben sind, liegen jeweils Gemische der Stereoisomere vor.

Die Verbindungen können an Mensch oder Tier lokal oder systemisch, oral, intravenös, intraperitoneal, intramuskulär, subkutan, transdermal, nasal, buccal oder iontophoretisch verabreicht werden.

MISSING UPON FILING

Beispiele:

Entsprechend Reaktionsschema 1 (d) wird Verbindung 5 mit Phenylamin umgesetzt und anschließend hydriert. Man erhält 3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-N-phenyl-benzamid Acetat, RT 3,93 min, ESI-MS (M+H)⁺ 430,47.

Entsprechend Reaktionsschema 1 (d) wird Verbindung 5 mit n-Butylamin umgesetzt und anschließend hydriert. Man erhält N-Butyl-3-[3-(4-carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-benzamid Acetat, RT 3,48 min, ESI-MS (M+H)⁺ 410,48.

Entsprechend Reaktionsschema 1 (d) wird Verbindung 5 mit N,N-Diethylamin umgesetzt und anschließend hydriert. Man erhält 3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-N,N-diethyl-benzamid Acetat, RT 3,17 min, ESI-MS (M+H)⁺ 410,48.

Entsprechend Reaktionsschema 1 (d) wird Verbindung 5 mit N,N-Dipropylamin umgesetzt und anschließend hydriert. Man erhält 3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-N,N-dipropyl-benzamid Acetat, RT 3,79 min, ESI-MS (M+H)⁺ 438,53.

Entsprechend Reaktionsschema 1 (d) wird Verbindung 5 mit N,N-Di-n-butyl-amin umgesetzt und anschließend hydriert. Man erhält 3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-N,N-dibutyl-benzamid Acetat, RT 4,45 min, ESI-MS (M+H)⁺ 466,59.

Entsprechend Reaktionsschema 1 (d) wird Verbindung 5 mit Pyrrolidin umgesetzt und anschließend hydriert. Man erhält 4-{2-Oxo-5-[3-(pyrrolidin-

1-carbonyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 2,79 min, ESI-MS (M+H)⁺ 408,46.

5 Entsprechend Reaktionsschema 1 (d) wird Verbindung 5 mit Piperidin umgesetzt und anschließend hydriert. Man erhält 4-{2-Oxo-5-[3-(piperidin-1-carbonyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 3,27 min, ESI-MS (M+H)⁺ 422,49.

10 Entsprechend Reaktionsschema 1 (d) wird Verbindung 5 mit Morpholin umgesetzt und anschließend hydriert. Man erhält 4-{5-[3-(Morpholin-1-carbonyl)-phenoxy-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 2,26 min, ESI-MS (M+H)⁺ 424,46.

15 Entsprechend Reaktionsschema 1 (d) wird Verbindung 5 mit Cyclohexylamin umgesetzt und anschließend hydriert. Man erhält 3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-N-cyclohexyl-benzamid Acetat, RT 3,83 min, ESI-MS (M+H)⁺ 436,52.

20 Entsprechend Reaktionsschema 1 (d) wird Verbindung 5 mit Benzylamin umgesetzt und anschließend hydriert. Man erhält N-Benzyl-3-[3-(4-carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-benzamid Acetat, RT 3,71 min, ESI-MS (M+H)⁺ 444,49.

25 Entsprechend Reaktionsschema 1 (d) wird Verbindung 5 mit Ethylamin umgesetzt und anschließend hydriert. Man erhält 3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-N-ethyl-benzamid Acetat, RT 2,75 min, ESI-MS (M+H)⁺ 382,42.

30 Entsprechend Reaktionsschema 1 (d) wird Verbindung 5 mit Propylamin umgesetzt und anschließend hydriert. Man erhält 3-[3-(4-Carbamimidoyl-

phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-N-propyl-benzamid Acetat, RT 3,21 min, ESI-MS (M+H)⁺ 396,45.

5 Entsprechend Reaktionsschema 1 (d) wird Verbindung 5 mit 3-Flouro-Benzylamin umgesetzt und anschließend hydriert. Man erhält 3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-N-(3-flouro-benzyl)-benzamid Acetat, RT 3,97 min, ESI-MS (M+H)⁺ 462,49.

10 Entsprechend Reaktionsschema 1 (d) wird Verbindung 5 mit 4-Flouro-Benzylamin umgesetzt und anschließend hydriert. Man erhält 3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-N-(4-flouro-benzyl)-benzamid Acetat, RT 3,76 min, ESI-MS (M+H)⁺ 462,49.

15 Entsprechend Reaktionsschema 1 (d) wird Verbindung 5 mit 4-Methyl-Benzylamin umgesetzt und anschließend hydriert. Man erhält 3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-N-(4-methyl-benzyl)-benzamid Acetat, RT 4,11 min, ESI-MS (M+H)⁺ 458,52.

20 Entsprechend Reaktionsschema 1 (d) wird Verbindung 5 mit 3-Methoxy-Benzylamin umgesetzt und anschließend hydriert. Man erhält 3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-N-(3-methoxy-benzyl)-benzamid Acetat, RT 3,81 min, ESI-MS (M+H)⁺ 474,52.

25 Entsprechend Reaktionsschema 1 (d) wird Verbindung 5 mit 4-Methoxy-benzylamin umgesetzt und anschließend hydriert. Man erhält 3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-N-(4-methoxy-benzyl)-benzamid Acetat, RT 3,88 min, ESI-MS (M+H)⁺ 474,52.

30 Entsprechend Reaktionsschema 1 (d) wird Verbindung 5 mit Triflouromethoxy-benzylamin umgesetzt und anschließend hydriert. Man

erhält 3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-*N*-(4-trifluoromethoxy-benzyl)-benzamid Acetat, RT 4,62 min, ESI-MS (M+H)⁺ 528,49.

5 Entsprechend Reaktionsschema 1 (d) wird Verbindung 5 mit Phenethylamin umgesetzt und anschließend hydriert. Man erhält 3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-*N*-phenethylbenzamid Acetat, RT 3,99 min, ESI-MS (M+H)⁺ 458,52.

10 Entsprechend Reaktionsschema 1 (d) wird Verbindung 5 mit 3-Methoxyphenethylamin umgesetzt und anschließend hydriert. Man erhält 3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-*N*-(3-methoxyphenethyl)-benzamid Acetat, RT 4,01 min, ESI-MS (M+H)⁺ 488,55.

15 Entsprechend Reaktionsschema 1 (d) wird Verbindung 5 mit 3,4-Dimethoxyphenethylamin umgesetzt und anschließend hydriert. Man erhält 3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-*N*-(3,4-dimethoxyphenethyl)-benzamid Acetat, RT 3,43 min, ESI-MS (M+H)⁺ 504,55.

20 Entsprechend Reaktionsschema 1 (d) wird Verbindung 5 mit 4-Methoxyphenethylamin umgesetzt und anschließend hydriert. Man erhält 3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-*N*-(4-methoxyphenethyl)-benzamid Acetat, RT 3,75 min, ESI-MS (M+H)⁺ 488,55.

25 Entsprechend Reaktionsschema 1 (d) wird Verbindung 5 mit 4-Fluorophenethylamin umgesetzt und anschließend hydriert. Man erhält 3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-*N*-(4-fluoro-phenyl)-benzamid Acetat, RT 3,97 min, ESI-MS (M+H)⁺ 448,46.

30

Entsprechend Reaktionsschema 1 (d) wird Verbindung 5 mit 4-Methyl-phenylamin umgesetzt und anschließend hydriert. Man erhält 3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-N-(4-methyl-phenyl)-benzamid Acetat, RT 4,01 min, ESI-MS (M+H)⁺ 444,49.

5

Entsprechend Reaktionsschema 1 (d) wird Verbindung 5 mit 3-Methoxy-phenylamin umgesetzt und anschließend hydriert. Nach präparativer HPLC erhält man 3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-N-(3-methoxy-phenyl)-benzamid Formiat, RT 4,06 min, ESI-MS (M+H)⁺ 460,49.

10

Entsprechend Reaktionsschema 1 (d) wird Verbindung 5 mit Dimethylamin umgesetzt und anschließend hydriert. Nach präparativer HPLC erhält man 3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-N,N-dimethyl-benzamid Formiat, RT 2,56 min, ESI-MS (M+H)⁺ 382,42.

15

Entsprechend Reaktionsschema 1 (d) wird Verbindung 5 mit 3,4,5-Trimethoxy-phenylamin umgesetzt und anschließend hydriert. Nach präparativer HPLC erhält man 3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-N-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-benzamid Formiat, RT 3,77 min, ESI-MS (M+H)⁺ 520,55.

20

Entsprechend Reaktionsschema 1 (d) wird Verbindung 5 mit Thiazol-2-ylamin umgesetzt und anschließend hydriert. Nach präparativer HPLC erhält man 3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-N-thiazol-2-yl-benzamid Formiat, RT 3,51 min, ESI-MS (M+H)⁺ 437,48.

25

Entsprechend Reaktionsschema 1 (d) wird Verbindung 5 mit 4-Methoxy-phenylamin umgesetzt und anschließend hydriert. Nach präparativer HPLC erhält man 3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-

30

N-(4-methoxy-phenyl)-benzamid Formiat, RT 3,91 min, ESI-MS (M+H)⁺ 460,49.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 4-(Methyl-pyridin-2-yl)-phenol (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert. Man erhält 4-{5-[4-(5-Methyl-pyridin-2-yl)-phenoxy-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin Diacetat, RT 2,61 min, ESI-MS (M+H)⁺ 402,46.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 2-Hydroxy-*N,N*-dimethyl-benzamid (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert. Man erhält 2-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-*N,N*-dimethyl-benzamid Acetat, RT 2,07 min, ESI-MS (M+H)⁺ 382,42.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 3-(4-Hydroxy-2-methyl-phenyl)-2-methyl-3*H*-chinazolinon-4-on (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert. Man erhält 4-{5-[3-Methyl-4-(2-methyl-4-oxo-4*H*-chinazolin-3-yl)-phenoxy-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin Diacetat, RT 3,69 min, ESI-MS (M+H)⁺ 483,53.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 5-Hydroxy-2-methyl-1-propyl-1*H*-indol-3-carbonsäureethylester (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

Man erhält 5-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-2-

methyl-1-propyl-1*H*-indol-3-carbonsäureethylester Acetat, RT 4,73 min,
ESI-MS (M+H)⁺ 478,55.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 1-[4-(4-Hydroxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethanon (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

Man erhält 4-[5-[4-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-phenoxy-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 2,40 min, ESI-MS (M+H)⁺ 437,50.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 4-(1,3,5-Trimethyl-1*H*-pyrazol-4-ylmethyl)-phenol (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

Man erhält 4-[2-Oxo-5-[4-(1,3,5-trimethyl-1*H*-pyrazol-4-ylmethyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Diacetat, RT 3,52 min, ESI-MS (M+H)⁺ 433,51.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 2-Piperidin-1-yl-phenol (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert. Man erhält 4-[2-Oxo-5-(2-piperidin-1-yl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 1,43 min, ESI-MS (M+H)⁺ 394,48.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 2-Morpholin-4-yl-phenol (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert. Man erhält 4-[5-(2-Morpholin-4-yl-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 2,92 min, ESI-MS (M+H)⁺ 396,45.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 3-Piperidin-1-yl-phenol (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert. Man erhält 4-[2-Oxo-5-(3-piperidin-1-yl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 1,71 min, ESI-MS (M+H)⁺ 394,48.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 4-Imidazol-1-yl-phenol (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert. Man erhält 4-[5-(4-Imidazol-1-yl-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Diacetat, RT 1,11 min, ESI-MS (M+H)⁺ 394,48.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 3-Acetyl-phenol (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert. Man erhält 4-[5-(3-Acetyl-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 3,25 min, ESI-MS (M+H)⁺ 353,38.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 4-(Hydroxy-phenyl)-essigsäureethylester (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert. Man erhält 4-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-phenyl]-essigsäureethylester Acetat, RT 3,93 min, ESI-MS (M+H)⁺ 397,44.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit *N*-4-(Hydroxy-phenyl)-acetamid (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

Man erhält *N*-{4-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-phenyl}-acetamid Acetat, RT 2,09 min, ESI-MS (M+H)⁺ 368,40.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 2-Hydroxy-*N*-phenyl-benzamid (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

Man erhält 2-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-*N*-phenyl-benzamid Acetat, RT 3,71 min, ESI-MS (M+H)⁺ 430,47.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 4-(2-*p*-tolyl-ethyl)-phenol (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

Man erhält 4-{2-Oxo-5-[4-(2-*p*-tolyl-ethyl)-phenoxymethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin Acetat, RT 5,52 min, ESI-MS (M+H)⁺ 429,52.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 2-Hydroxy-4-methoxy-benzoesäuremethylester (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

Man erhält 2-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-4-methoxy-benzoesäuremethylester Acetat, RT 3,43 min, ESI-MS (M+H)⁺ 399,41.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 4-Propoxy-phenol (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

Man erhält 4-[2-Oxo-5-(4-propoxy-phenoxymethyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 4,18 min, ESI-MS (M+H)⁺ 369,42.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 4-(4-Propyl-cyclohexyl)-phenol (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

Man erhält 4-[2-Oxo-5-[4-(4-propyl-cyclohexyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 5,83 min, ESI-MS (M+H)⁺ 435,57.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit Naphthalen-1-ol (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

Man erhält 4-[5-(Naphthalen-1-yloxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 4,10 min, ESI-MS (M+H)⁺ 361,40.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit Naphthalen-2-ol (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

Man erhält 4-[5-(Naphthalen-2-yloxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 4,37 min, ESI-MS (M+H)⁺ 361,40.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 4-Hydroxy-benzoesäureethylester (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

Man erhält 4-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-benzoesäureethylester Acetat, RT 3,84 min, ESI-MS (M+H)⁺ 383,41.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 2-Hydroxy-benzoesäuremethylester (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend

katalytisch hydriert.

Man erhält 2-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-benzoesäuremethylester Acetat, RT 3,19 min, ESI-MS (M+H)⁺ 369,38.

5 Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 2-Hydroxybenzoesäureethylester (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

10 Man erhält 2-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-benzoesäureethylester Acetat, RT 3,49 min, ESI-MS (M+H)⁺ 383,41.

15 Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 3-Trifluoromethyl-phenol (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

Man erhält 4-[2-Oxo-5-(3-trifluoromethyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 4,33 min, ESI-MS (M+H)⁺ 379,34.

20 Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 4-Cyclohexyl-phenol (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

Man erhält 4-[5-(4-Cyclohexyl-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 5,17 min, ESI-MS (M+H)⁺ 393,49.

25 Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 2,4-Dichloro-6-piperidin-1-ylmethyl-phenol (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

30 Man erhält 4-[5-(2,4-Dichloro-6-piperidin-1-ylmethyl-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 2,84 min, ESI-MS (M+H)⁺ 477,40.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 2-Benzyl-4-chloro-phenol (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

Man erhält 4-[5-(2-Benzyl-4-chloro-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 4,78 min, ESI-MS (M+H)⁺ 435,91.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit Chroman-6-ol (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

Man erhält 4-[5-(Chroman-6-yloxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 3,67 min, ESI-MS (M+H)⁺ 367,41.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 4-Indan-1-yl-phenol (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

Man erhält 4-[5-(4-Indan-1-yl-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 5,03 min, ESI-MS (M+H)⁺ 427,51.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 3-(4-Hydroxy-phenyl)-propionsäuremethylester (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

Man erhält 3-[4-[3-(4-Carbamidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-phenyl]-propionsäuremethylester Acetat, RT 3,78 min, ESI-MS (M+H)⁺ 397,44.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 3-Hydroxy-

benzoesäuremethylester (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

Man erhält 3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-benzoesäuremethylester Acetat, RT 3,49 min, ESI-MS (M+H)⁺ 369,38.

5

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 6-Methoxy-naphthalen-2-ol (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

10

Man erhält 4-[5-(6-Methoxy-naphthalen-2-yloxymethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 4,21 min, ESI-MS (M+H)⁺ 391,43.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 4-

15

Trifluoromethoxy-phenol (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

Man erhält 4-[2-Oxo-5-(4-trifluoromethoxy-phenoxy-methyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 4,34 min, ESI-MS (M+H)⁺ 395,34.

20

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 1H-Indol-5-ol (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

Man erhält 4-[5-(1H-Indol-5-yloxymethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 3,30 min, ESI-MS (M+H)⁺ 350,38.

25

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 4-Phenoxy-phenol (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

Man erhält 4-[2-Oxo-5-(4-phenoxy-phenoxy-methyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 4,52 min, ESI-MS (M+H)⁺ 403,44.

30

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 4-Hydroxy-phthalsäuredimethylester (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend
5 katalytisch hydriert.

Man erhält 4-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-phthalsäuredimethylester Acetat, RT 3,31min, ESI-MS (M+H)⁺ 427,42.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 4-Hydroxy-3-propyl-benzoesäuremethylester (Verbindung 2) umgesetzt und
10 anschließend katalytisch hydriert.

Man erhält 4-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-3-propyl-benzoesäuremethylester Acetat, RT 4,03 min, ESI-MS (M+H)⁺
15 411,46.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 1-(4-Hydroxy-phenyl)-propan-1-on (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend
20 katalytisch hydriert.

Man erhält 4-[2-Oxo-5-(4-propionyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 3,23 min, ESI-MS (M+H)⁺ 367,41.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 1-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-ethanon (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend
25 katalytisch hydriert.

Man erhält 4-[5-(4-Acetyl-2-methoxy-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 2,79 min, ESI-MS (M+H)⁺ 383,41.
30

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 1-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-propan-1-on (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

5 Man erhält 4-[5-(4-propionyl-2-methoxy-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 3,29 min, ESI-MS (M+H)⁺ 397,44.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 2-[Bis-(3-methyl-butyl)-amino]-1-(2-hydroxy-phenyl)-ethanon (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

10

Man erhält 2-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-N,N-bis-(3-methyl-butyl)-benzamid Acetat, RT 4,71 min, ESI-MS (M+H)⁺ 494,64.

15

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit N-(4-Hydroxy-3-methyl-naphthalen-1-yl)-acetamid (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

20

Man erhält N-{4-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-3-methyl-naphthalen-1-yl}-acetamid Acetat, RT 2,93 min, ESI-MS (M+H)⁺ 494,64.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 2-Trifluoromethyl-phenol (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

25

Man erhält 4-[2-Oxo-5-(2-trifluoromethyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 3,6 min, ESI-MS (M+H)⁺ 379,34.

30

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit Biphenyl-3-ol (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

5 Man erhält 4-[5-(Biphenyl-3-yloxymethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 4,43 min, ESI-MS (M+H)⁺ 378,44.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 3-Phenoxyphenol (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

10 Man erhält 4-[2-Oxo-5-(3-phenoxy-phenoxy-methyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 4,41 min, ESI-MS (M+H)⁺ 403,44.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit Biphenyl-4-ol (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

15 Man erhält 4-[5-(Biphenyl-4-yloxymethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 4,41 min, ESI-MS (M+H)⁺ 378,44.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 2-Hydroxy-N-acetylbenzamid (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

20 Man erhält N-{2-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-phenyl}-acetamid Acetat, RT 1,86 min, ESI-MS (M+H)⁺ 368,40.

25

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 2-Hydroxy-4-methoxy-benzoesäuremethylester (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

30 Man erhält 2-[3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-4-

methoxy-benzoesäuremethylester Acetat, RT 3,27 min, ESI-MS (M+H)⁺ 399,41.

5 Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 4-Propoxyphenol (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert. Man erhält 3-[2-Oxo-5-(4-propoxy-phenoxy-methyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 4,11 min, ESI-MS (M+H)⁺ 369,42.

10 Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 4-(4-Propyl-cyclohexyl)-phenol (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert. Man erhält 3-[2-Oxo-5-[4-(4-propyl-cyclohexyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-15 3-yl]-benzamidin Acetat, RT 5,77 min, ESI-MS (M+H)⁺ 369,42.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit Naphthalen-1-ol umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert. 20 Man erhält 3-[5-(Naphthalen-1-yloxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 4,15 min, ESI-MS (M+H)⁺ 361,40.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit Naphthalen-2-ol 25 (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert. Man erhält 3-[5-(Naphthalen-2-yloxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 4,32 min, ESI-MS (M+H)⁺ 361,40.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit (Verbindung 2) 30

2-Hydroxy-benzoesäureethylester umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

Man erhält 2-[3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-benzoesäureethylester Acetat, RT 3,55 min, ESI-MS (M+H)⁺ 383,41.

5

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit (Verbindung 2) 4-Cyclohexyl-phenol umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

Man erhält 3-[5-(4-Cyclohexyl-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 3,46 min, ESI-MS (M+H)⁺ 393,49.

10

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 2,4-Dichloro-6-piperidin-1-ylmethyl-phenol (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

15

Man erhält 3-[5-(2,4-Dichloro-6-piperidin-1-ylmethyl-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 2,69 min, ESI-MS (M+H)⁺ 477,40.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 2-Benzyl-4-chloro-phenol (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

20

Man erhält 3-[5-(2-Benzyl-4-chloro-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 4,65 min, ESI-MS (M+H)⁺ 435,91.

25

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 5-Methyl-2-(3-phenyl-propyl)-phenol (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

Man erhält 3-{5-[5-Methyl-2-(3-phenyl-propyl)-phenoxy-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin Acetat, RT 5,05 min, ESI-MS (M+H)⁺ 443,55.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 1-(2-Hydroxy-phenyl)-ethanon (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

Man erhält 4-[5-(2-Acetyl-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 3,12 min, ESI-MS (M+H)⁺ 353,38.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 4-*tert.*-Butyl-phenol (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

Man erhält 4-[5-(4-*tert.*-Butyl-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 4,71 min, ESI-MS (M+H)⁺ 367,45.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 4-[2-(4-Methyl-phenyl)-ethyl]-phenol (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

Man erhält 3-{2-Oxo-5-[4-(2-*p*-tolyl-ethyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin Acetat, RT 5,17 min, ESI-MS (M+H)⁺ 429,52.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 2-Hydroxy-*N*-phenyl-benzamid (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

Man erhält 2-[3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-*N*-phenyl-benzamid Acetat, RT 3,6 min, ESI-MS (M+H)⁺ 430,47.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 4-Indan-1yl-phenol (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert. Man erhält 3-[5-(4-Indan-1-yl-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 5,03 min, ESI-MS (M+H)⁺ 427,51.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 3-(4-Hydroxy-phenyl)-propionsäuremethylester (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert. Man erhält 3-[4-[3-(3-Carbamidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-phenyl]-propionsäuremethylester Acetat, RT 3,73 min, ESI-MS (M+H)⁺ 397,43.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 7-Methoxy-naphthalen-2-ol (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert. Man erhält 3-[5-(7-Methoxy-naphthalen-2-yloxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 4,31 min, ESI-MS (M+H)⁺ 391,43.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 6-Methoxy-naphthalen-2-ol (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert. Man erhält 3-[5-(6-Methoxy-naphthalen-2-yloxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 4,25 min, ESI-MS (M+H)⁺ 391,43.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 3-Hydroxy-

benzoesäuremethylester (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

Man erhält 3-[3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-benzoesäuremethylester Acetat, RT 3,61 min, ESI-MS (M+H)⁺ 369,38.

5

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 1-(3-Hydroxy-phenyl)-ethanon (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

10

Man erhält 4-[5-(3-Acetyl-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 3,31 min, ESI-MS (M+H)⁺ 353,38.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 2-Methyl-1H-indol-4-ol (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert. Man erhält 3-[5-(2-Methyl-1H-indol-4-yloxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 3,62 min, ESI-MS (M+H)⁺ 353,38.

15

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit N-(4-Hydroxy-phenyl)-acetamid (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

20

Man erhält N-{4-[3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-phenyl}-acetamid Acetat, RT 2,12 min, ESI-MS (M+H)⁺ 368,40.

25

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 2-Hydroxy-benzoesäuremethylester (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

Man erhält 2-[3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-benzoessäuremethylester Acetat, RT 3,21 min, ESI-MS (M+H)⁺ 369,38.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 4-Hydroxybenzoessäureethylester (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

Man erhält 4-[3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-benzoessäureethylester Acetat, RT 3,86 min, ESI-MS (M+H)⁺ 383,41.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 3-Trifluoromethyl-phenol (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

Man erhält 3-[2-Oxo-5-(3-trifluoromethyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 4,29 min, ESI-MS (M+H)⁺ 379,34.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 4-Phenoxy-phenol (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert. Man erhält 3-[2-Oxo-5-(4-phenoxy-phenoxy-methyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 4,61 min, ESI-MS (M+H)⁺ 403,44.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit *N*-(2-Hydroxy-phenyl)-acetamid (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

Man erhält *N*-(2-[3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-phenyl)-acetamid Acetat, RT 2,28 min, ESI-MS (M+H)⁺ 368,40.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit Benzo[1,3]dioxol-5-ol (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

5 Man erhält 4-[5-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxymethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 3,51 min, ESI-MS (M+H)⁺ 355,35.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit Chinolin-6-ol (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.
10 Man erhält 3-[2-Oxo-5-(quinolin-6-yloxymethyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 1,31 min, ESI-MS (M+H)⁺ 362,39.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 4-Hydroxy-phthalsäuredimethylester (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.
15 Man erhält 4-[3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-phthalsäuredimethylester Acetat, RT 3,43 min, ESI-MS (M+H)⁺ 427,42.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 4-Hydroxy-3-propyl-benzoesäuremethylester (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.
20 Man erhält 4-[3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-3-propyl-benzoesäuremethylester Acetat, RT 4,05 min, ESI-MS (M+H)⁺ 411,46.
25

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 1-(4-Hydroxy-
30

phenyl)-propan-1-on (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

Man erhält 3-[2-Oxo-5-(4-propionyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 3,47 min, ESI-MS (M+H)⁺ 367,41.

5

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 1-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-ethanon (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

10

Man erhält 3-[5-(4-Acetyl-2-methoxy-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 2,90 min, ESI-MS (M+H)⁺ 383,41.

15

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 3-Phenoxy-phenol (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert. Man erhält 3-[2-Oxo-5-(3-phenoxy-phenoxy-methyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 4,46 min, ESI-MS (M+H)⁺ 403,44.

20

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit Biphenyl-2-ol (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert. Man erhält 3-[5-(Biphenyl-3-yloxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 4,37 min, ESI-MS (M+H)⁺ 387,44.

25

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 2-Trifluoromethyl-phenol (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

30

Man erhält 3-[2-Oxo-5-(2-trifluoromethyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 3,71 min, ESI-MS (M+H)⁺ 379,34.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit *N*-(4-Hydroxy-3-methyl-naphthalen-1-yl)-acetamid (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

Man erhält *N*-{4-[3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-3-methyl-naphthalen-1-yl}-acetamid Acetat, RT 2,94 min, ESI-MS (M+H)⁺ 432,48.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) *N,N*-Bis-(3-methyl-butyl)-benzamid (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

Man erhält 2-[3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-*N,N*-bis-(3-methyl-butyl)-benzamid Acetat, RT 4,75 min, ESI-MS (M+H)⁺ 494,64.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 1-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-propan-1-on (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

Man erhält 3-[5-(2-Methoxy-4-propionyl-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 3,27 min, ESI-MS (M+H)⁺ 397,43.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 1-(5-Bromo-2-hydroxy-phenyl)-ethanon (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

Man erhält 4-[5-(2-Acetyl-4-bromo-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 3,73 min, ESI-MS (M+H)⁺ 432,28.

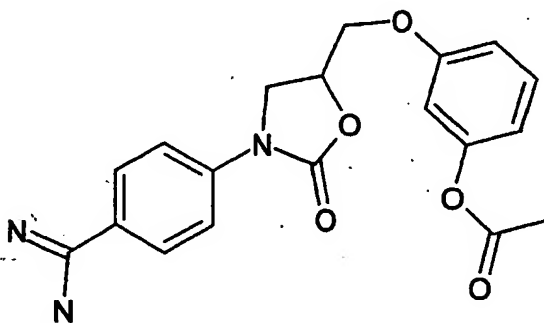
Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit Isochinolin-5-ol (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

5 Man erhält 3-[5-(Isoquinolin-5-yloxymethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 1,17 min, ESI-MS (M+H)⁺ 362,39.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit (3-Hydroxy-phenyl)-essigsäureester (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

10

Man erhält 3-[3-(4-carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-phenyl-essigsäureester Acetat, RT 3,32 min, ESI-MS (M+H)⁺ 369,38.



15

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit Chinolin-8-ol (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

20

Man erhält 4-[2-Oxo-5-(chinolin-8-yloxymethyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 1,30 min, ESI-MS (M+H)⁺ 362,39.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit Chinolin-5-ol

25

(Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

Man erhält 4-[2-Oxo-5-(chinolin-5-yloxymethyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 1,35 min, ESI-MS (M+H)⁺ 362,39.

5 Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 2-Methoxy-4-morpholin-4-ylmethyl-phenol (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

10 Man erhält 4-[5-(2-Methoxy-4-morpholin-4-ylmethyl-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Formiat, RT 1,15 min, ESI-MS (M+H)⁺ 440,50.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit Chinolin-8-ol (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

15 Man erhält 3-[2-Oxo-5-(chinolin-8-yloxymethyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Diformiat, RT 1,17 min, ESI-MS (M+H)⁺ 362,39.

20 Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 1-*H*-Indol-6-ol (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

Man erhält 4-[5-(1-*H*-Indol-6-yloxymethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Diformiat, RT 3,59 min, ESI-MS (M+H)⁺ 350,38.

25 Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 4-(4-Methyl-4-*H*-[1,2,4]triazol-3-yl)-phenol (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

30 Man erhält 4-[5-[4-(4-Methyl-4-*H*-[1,2,4]triazol-3-yl)-phenoxy-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Diformiat, RT 1,08 min, ESI-MS (M+H)⁺ 392,42.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 1-*H*-Indol-5-ol (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

5 Man erhält 3-[5-(1-*H*-Indol-5-yloxymethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Diformiat, RT 3,39 min, ESI-MS (M+H)⁺ 350,38.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit

10 Benzo[1,3]dioxol-5-ol (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

Man erhält 3-[5-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxymethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 3,29 min, ESI-MS (M+H)⁺ 355,35.

15 Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 4-*tert.*-Butyl-phenol (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

Man erhält 3-[5-(4-*tert.*-Butyl-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 4,57 min, ESI-MS (M+H)⁺ 367,45.

20 Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit Biphenyl-4-ol (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

25 Man erhält 3-[5-(Biphenyl-4-yloxymethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 4,55 min, ESI-MS (M+H)⁺ 387,44.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit Isochinolin-5-ol (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

Man erhält 4-[2-Oxo-5-(isochinolin-5-yloxymethyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Diacetat, RT 1,35 min, ESI-MS (M+H)⁺ 362,39.

5 Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit Chroman-6-ol (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

Man erhält 3-[5-(Chroman-6-yloxymethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 3,53 min, ESI-MS (M+H)⁺ 367,41.

10 Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 3-Hydroxy-N-phenyl-benzamid (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

15 Man erhält 3-[3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-N-phenyl-benzamid Acetat, RT 3,91 min, ESI-MS (M+H)⁺ 430,47.

20 Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit (3-Hydroxy-phenyl)-pyrrolidin-1-yl-methanon (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

Man erhält 3-[2-Oxo-5-[3-(1-pyrrolidin-1-yl-methanoyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 2,91 min, ESI-MS (M+H)⁺ 408,46.

25 Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit (3-Hydroxy-phenyl)-morpholin-4-yl-methanon (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

30 Man erhält 3-[5-[3-(1-Morpholin-4-yl-methanoyl)-phenoxy-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 2,37 min, ESI-MS (M+H)⁺ 424,46.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 3-Hydroxy-*N,N*-dimethyl-benzamid (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

5 Man erhält 3-[3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-*N,N*-dimethyl-benzamid Acetat, RT 2,19 min, ESI-MS (M+H)⁺ 382,42.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 3-Hydroxy-*N*-(4-methoxy-phenyl)-benzamid (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

10 Man erhält 3-[3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-*N*-(4-methoxy-phenyl)-benzamid Acetat, RT 3,92 min, ESI-MS (M+H)⁺ 460,49.

15 Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit (4-Hydroxy-phenyl)-pyrrolidin-1-yl-methanon (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

20 Man erhält 3-[2-Oxo-5-[4-(1-pyrrolidin-1-yl-methanoyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 3,03 min, ESI-MS (M+H)⁺ 408,46.

25 Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit (4-Hydroxy-phenyl)-piperidin-1-yl-methanon (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

Man erhält 3-[2-Oxo-5-[4-(1-piperidin-1-yl-methanoyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Acetat, RT 3,45 min, ESI-MS (M+H)⁺ 422,49.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit (4-Hydroxyphenyl)-morpholin-4-yl-methanon (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

5 Man erhält 3-{5-[4-(1-Morpholin-4-yl-methanoyl)-phenoxy-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin Acetat, RT 2,33 min, ESI-MS (M+H)⁺ 424,46.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit (3-Hydroxyphenyl)-piperidin-1-yl-methanon (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

10 Man erhält 3-{2-Oxo-5-[3-(1-piperidin-1-yl-methanoyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin Acetat, RT 3,31 min, ESI-MS (M+H)⁺ 422,49.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 3-Hydroxy-*N*-(3-methoxy-benzyl)-benzamid (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

15 Man erhält 3-[3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-*N*-(3-methoxy-benzyl)-benzamid Acetat, RT 3,87 min, ESI-MS (M+H)⁺ 474,52.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 3-Hydroxy-*N,N*-dibutyl-benzamid (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

25 Man erhält *N,N*-Dibutyl-3-[3-(3-carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-benzamid Acetat, RT 4,81 min, ESI-MS (M+H)⁺ 466,59.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit (4-Hydroxy-phenyl)-pyrrolidin-1-yl-methanon (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

5 Man erhält 4-{2-Oxo-5-[4-(1-pyrrolidin-1-yl-methanoyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin Acetat, RT 3,12 min, ESI-MS (M+H)⁺ 408,46.

Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 4-Hydroxy-N,N-dipropyl-benzamid (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

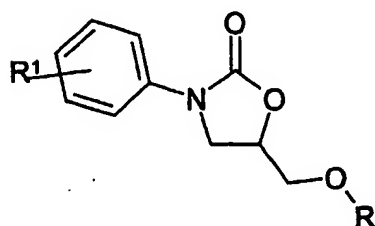
Man erhält 4-[3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-N,N-dipropyl-benzamid Acetat, RT 4,11 min, ESI-MS (M+H)⁺ 438,53.

15 Entsprechend Reaktionsschema 2 wird 3-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5ylmesylat (Verbindung 1) mit 4-Hydroxy-N-phenyl-benzamid (Verbindung 2) umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert.

Man erhält 4-[3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-N-phenyl-benzamid Acetat, RT 4,06 min, ESI-MS (M+H)⁺ 430,47 (.
20

Patentansprüche

1. Verwendung der Verbindungen der Formel I



5

worin

R unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, Ar, $(CH_2)_nAr$, OR^2 , OAr , OCF_3 , $OCOR^3$, CF_3 , $N(R^2)_2$, $NHAr$, Hal, NO_2 , CN , $(CH_2)_nCOOR^2$, $(CH_2)_nCOOAr$, $(CH_2)_nCONHA$, $(CH_2)_nCONHCycloalkyl$, $(CH_2)_nCONA_2$, $(CH_2)_nCONH(CH_2)_mAr$, COR^2 , $COAr$, SA , $S(=O)A$, SO_2A , SAr , $S(=O)Ar$, SO_2Ar , $NHCOA$, $NHCOAr$, $NHSO_2A$, $NHSO_2Ar$ und/oder

$$\begin{array}{c} -CH_2-CH-N(R^3)_2 \\ | \\ COOR_3 \end{array}$$

substituiertes Phenyl, Naphthyl, oder Het^1 ist,

10

R^1 $H_2N-C(=NH)-$ ist

15

R^2 H, A Phenyl oder Benzyl

Ar unsubstituiertes oder einfach, zweifach oder dreifach durch A, OR^2 , OCF_3 , CF_3 , $N(R^2)_2$, Hal, NO_2 , CN , $(CH_2)_nCOOR^2$, $CON(R^2)_2$, COR^2 , SA , $S(=O)A$, SO_2A , $NHCOA$, substituiertes Cycloalkyl, Phenyl, Naphthyl, Indanyl oder Het^2 ist,

20

Het^1 ein aromatischer ein- oder zweikernigen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und / oder S-Atomen ist,

Het^2 ein aromatischer ein- oder zweikernigen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und / oder S-Atomen ist,

A Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen,

25

Hal F, Cl, Br, I,

m 0, 1, 2, oder 3 ist
n 0, 1, 2, 3 oder 4 ist,

deren Stereoisomere und/oder deren physiologisch unbedenkliche Salze
oder Solvate zur Herstellung eines Medikamentes zur Therapie und/oder
Prophylaxe von Krankheiten, die mit einer erhöhten Expression der
Protease M einhergehen

2. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die mit
erhöhter Expression der Protease M einhergehende Erkrankung eine
Tumorerkrankung oder eine neurodegenerative Erkrankung ist

3. Verwendung gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die
Tumorerkrankung ein Brust-, Ovar- oder Pankreastumor ist

4. Verwendung gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die
neurogenerative Erkrankung Morbus Alzheimer oder Morbus Parkinson
ist

5. Verbindungen mit den folgenden chemischen Bezeichnungen:

3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-N-phenyl-
benzamid;

N-Butyl-3-[3-(4-carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-
benzamid;

3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-N,N-
diethyl-benzamid;

3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-N,N-
dipropyl-benzamid;

3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-N,N-

dibutyl-benzamid;

4-{2-Oxo-5-[3-(pyrrolidin-1-carbonyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin;

4-{2-Oxo-5-[3-(piperidin-1-carbonyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin;

4-{5-[3-(Morpholin-1-carbonyl)-phenoxy-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin;

3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-N-cyclohexyl-benzamid;

N-Benzyl-3-[3-(4-carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-benzamid;

3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-N-ethyl-benzamid;

3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-N-propyl-benzamid;

3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-N-(3-flouro-benzyl)-benzamid;

3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-N-(4-flouro-benzyl)-benzamid;

3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-N-(4-methyl-benzyl)-benzamid;

3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-N-(3-methoxy-benzyl)-benzamid;

3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-N-(4-methoxy-benzyl)-benzamid;

3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-N-(4-triflouromethoxy-benzyl)-benzamid;

3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-N-phenethyl-benzamid;

3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-N-(3-

methoxy-phenethyl)-benzamid;

3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-*N*-(3,4-dimethoxy-phenethyl)-benzamid;

3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-*N*-(4-methoxy-phenethyl)-benzamid

3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-*N*-(4-flouro-phenyl)-benzamid;

3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-*N*-(4-methyl-phenyl)-benzamid;

3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-*N*-(3-methoxy-phenyl)-benzamid;

3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-*N,N*-dimethyl-benzamid;

3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-*N*-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-benzamid;

3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-*N*-thiazol-2-yl-benzamid;

3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-*N*-(4-methoxy-phenyl)-benzamid;

4-{5-[4-(5-Methyl-pyridin-2-yl)-phenoxy-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin;

2-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-*N,N*-dimethyl-benzamid;

4-{5-[3-Methyl-4-(2-methyl-4-oxo-4*H*-chinazolin-3-yl)-phenoxy-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin;

5-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-2-methyl-1-propyl-1*H*-indol-3-carbonsäureethylester;

4-{5-[4-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-phenoxy-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin;

4-{2-Oxo-5-[4-(1,3,5-trimethyl-1*H*-pyrazol-4-ylmethyl)-phenoxy-methyl]-

oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

4-[2-Oxo-5-(2-piperidin-1-yl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

4-[5-(2-Morpholin-4-yl-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-

benzamidin;

5 4-[2-Oxo-5-(3-piperidin-1-yl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

4-[5-(4-Imidazol-1-yl-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

4-[5-(3-Acetyl-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

{4-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-phenyl}-
essigsäureethylester;

10 N-{4-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-
phenyl}-acetamid;

2-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-N-phenyl-
benzamid;

4-[2-Oxo-5-[4-(2-*p*-tolyl-ethyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-3-yl]-

15 benzamidin;

2-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-4-
methoxy-benzoesäuremethylester;

4-[2-Oxo-5-(4-propoxy-phenoxy-methyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

20 4-[2-Oxo-5-[4-(4-propyl-cyclohexyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-3-yl]-
benzamidin;

4-[5-(Naphthalen-1-yloxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

4-[5-(Naphthalen-2-yloxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

4-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-
benzoesäureethylester;

25 2-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-
benzoesäuremethylester;

2-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-
benzoesäureethylester;

30 4-[2-Oxo-5-(3-trifluoromethyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-3-yl]-
benzamidin;

- 4-[5-(4-Cyclohexyl-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;
4-[5-(2,4-Dichloro-6-piperidin-1-ylmethyl-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;
4-[5-(2-Benzyl-4-chloro-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;
5 4-[5-(Chroman-6-yloxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;
4-[5-(4-Indan-1-yl-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;
3-[4-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-phenyl]-propionsäuremethylester;
10 3-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-benzoessäuremethylester;
4-[5-(6-Methoxy-naphthalen-2-yloxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;
4-[2-Oxo-5-(4-trifluoromethoxy-phenoxy-methyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;
15 4-[5-(1*H*-Indol-5-yloxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;
4-[2-Oxo-5-(4-phenoxy-phenoxy-methyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;
4-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-phthalsäuredimethylester;
20 4-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-3-propylbenzoessäuremethylester;
4-[2-Oxo-5-(4-propionyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;
4-[5-(4-Acetyl-2-methoxy-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;
25 4-[5-(4-propionyl-2-methoxy-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;
2-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-*N,N*-bis-(3-methyl-butyl)-benzamid;
N-{4-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-3-methyl-naphthalen-1-yl}-acetamid;
30

4-[2-Oxo-5-(2-trifluoromethyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

4-[5-(Biphenyl-3-yloxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

4-[2-Oxo-5-(3-phenoxy-phenoxy-methyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

5 4-[5-(Biphenyl-4-yloxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

N-{2-[3-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-phenyl}-acetamid;

2-[3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-4-methoxy-benzoesäuremethylester;

10 3-[2-Oxo-5-(4-propoxy-phenoxy-methyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

3-[2-Oxo-5-[4-(4-propyl-cyclohexyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

3-[5-(Naphthalen-1-yloxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

3-[5-(Naphthalen-2-yloxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

15 2-[3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-benzoessäureethylester;

3-[5-(4-Cyclohexyl-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

3-[5-(2,4-Dichloro-6-piperidin-1-ylmethyl)-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

20 3-[5-(2-Benzyl-4-chloro-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

3-[5-[5-Methyl-2-(3-phenyl-propyl)-phenoxy-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

4-[5-(2-Acetyl-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

25 4-[5-(4-tert.-Butyl-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

3-[2-Oxo-5-[4-(2-p-tolyl-ethyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

2-[3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-N-phenyl-benzamid;

30 3-[5-(4-Indan-1-yl-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

3-{4-[3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-phenyl}-propionsäuremethylester;

3-[5-(7-Methoxy-naphthalen-2-yloxymethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

5 3-[5-(6-Methoxy-naphthalen-2-yloxymethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

3-[3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-benzoessäuremethylester;

4-[5-(3-Acetyl-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

10 3-[5-(2-Methyl-1H-indol-4-yloxymethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

N-{4-[3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-phenyl}-acetamid;

15 2-[3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-benzoessäuremethylester;

4-[3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-benzoessäureethylester;

3-[2-Oxo-5-(3-trifluoromethyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

20 3-[2-Oxo-5-(4-phenoxy-phenoxy-methyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;
N-{2-[3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-phenyl}-acetamid;

4-[5-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxymethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

3-[2-Oxo-5-(quinolin-6-yloxymethyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

25 4-[3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-phthalsäuredimethylester;

4-[3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-3-propylbenzoessäuremethylester;

3-[2-Oxo-5-(4-propionyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

30 3-[5-(4-Acetyl-2-methoxy-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-

benzamidin;

3-[2-Oxo-5-(3-phenoxy-phenoxy-methyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

3-[5-(Biphenyl-3-yloxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

3-[2-Oxo-5-(2-trifluoromethyl-phenoxy-methyl)-oxazolidin-3-yl]-

5 benzamidin;

N-[4-[3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-3-

methyl-naphthalen-1-yl]-acetamid;

2-[3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-N,N-bis-
(3-methyl-butyl)-benzamid;

10 3-[5-(2-Methoxy-4-propionyl-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-
benzamidin;

4-[5-(2-Acetyl-4-bromo-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-
benzamidin;

3-[5-(Isoquinolin-5-yloxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

15 3-[3-(4-carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-phenyl-
essigsäureester;

4-[2-Oxo-5-(chinolin-8-yloxy-methyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

4-[2-Oxo-5-(chinolin-5-yloxy-methyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

20 4-[5-(2-Methoxy-4-morpholin-4-ylmethyl-phenoxy-methyl)-2-oxo-
oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

3-[2-Oxo-5-(chinolin-8-yloxy-methyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

4-[5-(1H-Indol-6-yloxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

4-[5-[4-(4-Methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-phenoxy-methyl]-2-oxo-
oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

25 3-[5-(1H-Indol-5-yloxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

3-[5-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

3-[5-(4-tert-Butyl-phenoxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

3-[5-(Biphenyl-4-yloxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

4-[2-Oxo-5-(isochinolin-5-yloxy-methyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

30 3-[5-(Chroman-6-yloxy-methyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin;

3-[3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-N-phenyl-
benzamid;

3-{2-Oxo-5-[3-(1-pyrrolidin-1-yl-methanoyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-3-
yl}-benzamidin;

5 3-{5-[3-(1-Morpholin-4-yl-methanoyl)-phenoxy-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-
yl}-benzamidin;

3-[3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-N,N-
dimethyl-benzamid;

10 3-[3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-N-(4-
methoxy-phenyl)-benzamid;

3-{2-Oxo-5-[4-(1-pyrrolidin-1-yl-methanoyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-3-
yl}-benzamidin;

3-{2-Oxo-5-[4-(1-piperidin-1-yl-methanoyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-3-
yl}-benzamidin;

15 3-{2-Oxo-5-[3-(1-piperidin-1-yl-methanoyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-3-
yl}-benzamidin;

3-[3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-N-(3-
methoxy-benzyl)-benzamid;

20 N,N-Dibutyl-3-[3-(3-carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-
ylmethoxy]-benzamid;

4-{2-Oxo-5-[4-(1-pyrrolidin-1-yl-methanoyl)-phenoxy-methyl]-oxazolidin-3-
yl}-benzamidin;

4-[3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-N,N-
dipropyl-benzamid;

25 4-[3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethoxy]-N-phenyl-
benzamid

deren Stereoisomere und/oder deren physiologisch unbedenkliche Salze
oder Solvate

6. Verbindungen nach Anspruch 5, deren Stereoisomere und/oder deren physiologisch unbedenkliche Salze oder Solvate als Arzneistoffe
- 5 7. Verwendung der Verbindungen gemäss Anspruch 5, deren Stereoisomere und/oder deren physiologisch unbedenkliche Salze oder Solvate als Integrin- und/oder Protease M-Inhibitoren
- 10 8. Verwendung der Verbindungen gemäss Anspruch 5, deren Stereoisomere und/oder deren physiologisch unbedenkliche Salze oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Therapie von Tumorerkrankungen und/oder neurodegenerativen Erkrankungen
- 15 9. Zubereitung mindestens enthaltend eine der Verbindungen gemäss Anspruch 5, deren Stereoisomere und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/12162

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/42 A61K31/422 C07D263/24 C07D413/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, WPI Data, EPO-Internal, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 45137 A (SCRIPPS RESEARCH INSTITUTE, USA; BROOKS, PETER; CHERESH, DAVID A.) 4 December 1997 (1997-12-04) abstract page 124 -page 135; examples 15-18 page 3, line 11 - line 12 page 3, line 3 claim 10	1-9
A	DE 197 55 268 A (MERCK PATENT G.M.B.H., GERMANY) 17 June 1999 (1999-06-17) examples claims	1-9
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 February 2003

Date of mailing of the international search report

20/02/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3010

Authorized officer

Stix-Malaun, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 02/12162

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 741 133 A (MERCK PATENT GMBH, GERMANY) 6 November 1996 (1996-11-06) cited in the application examples claims ---	1-9
A	EP 0 710 657 A (MERCK PATENT GMBH, GERMANY) 8 May 1996 (1996-05-08) cited in the application examples claims ---	1-9
A	EP 0 645 376 A (MERCK PATENT G.M.B.H., GERMANY) 29 March 1995 (1995-03-29) cited in the application examples claims -----	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP02/12162

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although Claim 7 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/12162

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9745137	A	04-12-1997	AU 3218397 A	05-01-1998
			AU 3289397 A	05-01-1998
			BR 9709514 A	10-08-1999
			CN 1226254 A	18-08-1999
			CZ 9803800 A3	12-05-1999
			CZ 9803834 A3	12-05-1999
			EP 0907661 A1	14-04-1999
			EP 0951295 A1	27-10-1999
			HU 9901628 A2	30-08-1999
			HU 9902099 A2	28-09-1999
			JP 2002515036 T	21-05-2002
			KR 2000016301 A	25-03-2000
			KR 2000016302 A	25-03-2000
			NO 985574 A	01-02-1999
			NO 985575 A	01-02-1999
			PL 330240 A1	10-05-1999
			PL 330241 A1	10-05-1999
			WO 9745447 A1	04-12-1997
			WO 9745137 A1	04-12-1997
			AU 738782 B2	27-09-2001
			AU 733303 B2	10-05-2001
			CN 1226172 A	18-08-1999
			JP 2000516201 T	05-12-2000
			SK 163298 A3	12-07-1999
			SK 163598 A3	11-06-1999
			US 6500924 B1	31-12-2002
DE 19755268	A	17-06-1999	DE 19755268 A1	17-06-1999
			AU 744002 B2	14-02-2002
			AU 1964799 A	05-07-1999
			BR 9813477 A	24-10-2000
			CA 2313651 A1	24-06-1999
			CN 1281451 T	24-01-2001
			WO 9931092 A1	24-06-1999
			EP 1056743 A1	06-12-2000
			HU 0004353 A2	28-03-2002
			JP 2002508370 T	19-03-2002
			NO 20002958 A	11-08-2000
			PL 341008 A1	12-03-2001
			SK 8572000 A3	10-07-2001
			ZA 9811339 A	08-07-1999
EP 0741133	A	06-11-1996	DE 19516483 A1	07-11-1996
			AU 708813 B2	12-08-1999
			AU 5196996 A	14-11-1996
			BR 9602150 A	30-06-1998
			CA 2175767 A1	06-11-1996
			CN 1138037 A	18-12-1996
			CZ 9601295 A3	13-11-1996
			EP 0741133 A2	06-11-1996
			HU 9601176 A2	28-07-1998
			JP 8301857 A	19-11-1996
			NO 961813 A	06-11-1996
			PL 314044 A1	12-11-1996
			RU 2162086 C2	20-01-2001
			SK 57396 A3	06-11-1996
			TR 960981 A2	21-11-1996
			TW 378205 B	01-01-2000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/12162

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0741133	A		US 6455529 B1 ZA 9603535 A	24-09-2002 08-08-1996
EP 0710657	A	08-05-1996	DE 19509093 A1 AT 170179 T AU 698987 B2 AU 3452395 A BR 9505039 A CA 2161857 A1 CN 1130626 A ,B CZ 9502858 A3 DE 59503324 D1 DK 710657 T3 EP 0710657 A1 ES 2123889 T3 FI 955223 A HU 74093 A2 JP 8225550 A NO 954366 A PL 311194 A1 RU 2165928 C2 SK 135895 A3 TR 960383 A2 US 6204280 B1 ZA 9509212 A	09-05-1996 15-09-1998 12-11-1998 09-05-1996 21-10-1997 03-05-1996 11-09-1996 15-05-1996 01-10-1998 25-05-1999 08-05-1996 16-01-1999 03-05-1996 28-11-1996 03-09-1996 03-05-1996 13-05-1996 27-04-2001 05-06-1996 21-06-1996 20-03-2001 24-07-1996
EP 0645376	A	29-03-1995	DE 4332384 A1 AT 178599 T AU 682050 B2 AU 7305094 A CA 2132579 A1 CN 1106806 A ,B CZ 9402247 A3 DE 59408068 D1 DK 645376 T3 EP 0645376 A1 ES 2132295 T3 GR 3030512 T3 HU 71233 A2 JP 7179441 A NO 943523 A PL 305144 A1 RU 2125560 C1 SK 112194 A3 TW 381086 B US 5561148 A US 5723480 A US 6028090 A ZA 9407405 A	30-03-1995 15-04-1999 18-09-1997 06-04-1995 24-03-1995 16-08-1995 12-07-1995 12-05-1999 18-10-1999 29-03-1995 16-08-1999 29-10-1999 28-11-1995 18-07-1995 24-03-1995 03-04-1995 27-01-1999 10-05-1995 01-02-2000 01-10-1996 03-03-1998 22-02-2000 15-05-1995

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Internationales Anmeldezeichen

PCT/EP 02/12162

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K31/42 A61K31/422 C07D263/24 C07D413/12		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07D A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) CHEM ABS Data, WPI Data, EPO-Internal, BEILSTEIN Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beiz. Anspruch Nr.
X	WO 97 45137 A (SCRIPPS RESEARCH INSTITUTE, USA; BROOKS, PETER; CHERESH, DAVID A.) 4. Dezember 1997 (1997-12-04) Zusammenfassung Seite 124 -Seite 135; Beispiele 15-18 Seite 3, Zeile 11 - Zeile 12 Seite 3, Zeile 3 Anspruch 10	1-9
A	DE 197 55 268 A (MERCK PATENT G.M.B.H., GERMANY) 17. Juni 1999 (1999-06-17) Beispiele Ansprüche	1-9
--- -/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		
<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 12. Februar 2003		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 20/02/2003
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Beauftragter Stix-Malaun, E

INTERNATIONALER FORTSCHRITTENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/12162

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 741 133 A (MERCK PATENT GMBH, GERMANY) 6. November 1996 (1996-11-06) in der Anmeldung erwähnt Beispiele Ansprüche ----	1-9
A	EP 0 710 657 A (MERCK PATENT GMBH, GERMANY) 8. Mai 1996 (1996-05-08) in der Anmeldung erwähnt Beispiele Ansprüche ----	1-9
A	EP 0 645 376 A (MERCK PATENT G.M.B.H., GERMANY) 29. März 1995 (1995-03-29) in der Anmeldung erwähnt Beispiele Ansprüche -----	1-9

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/12162

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl Anspruch 7 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abkürzungen

PCT/EP 02/12162

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9745137 A	04-12-1997	AU 3218397 A	05-01-1998
		AU 3289397 A	05-01-1998
		BR 9709514 A	10-08-1999
		CN 1226254 A	18-08-1999
		CZ 9803800 A3	12-05-1999
		CZ 9803834 A3	12-05-1999
		EP 0907661 A1	14-04-1999
		EP 0951295 A1	27-10-1999
		HU 9901628 A2	30-08-1999
		HU 9902099 A2	28-09-1999
		JP 2002515036 T	21-05-2002
		KR 2000016301 A	25-03-2000
		KR 2000016302 A	25-03-2000
		NO 985574 A	01-02-1999
		NO 985575 A	01-02-1999
		PL 330240 A1	10-05-1999
		PL 330241 A1	10-05-1999
		WO 9745447 A1	04-12-1997
		WO 9745137 A1	04-12-1997
		AU 738782 B2	27-09-2001
		AU 733303 B2	10-05-2001
		CN 1226172 A	18-08-1999
		JP 2000516201 T	05-12-2000
		SK 163298 A3	12-07-1999
		SK 163598 A3	11-06-1999
		US 6500924 B1	31-12-2002
DE 19755268 A	17-06-1999	DE 19755268 A1	17-06-1999
		AU 744002 B2	14-02-2002
		AU 1964799 A	05-07-1999
		BR 9813477 A	24-10-2000
		CA 2313651 A1	24-06-1999
		CN 1281451 T	24-01-2001
		WO 9931092 A1	24-06-1999
		EP 1056743 A1	06-12-2000
		HU 0004353 A2	28-03-2002
		JP 2002508370 T	19-03-2002
		NO 20002958 A	11-08-2000
		PL 341008 A1	12-03-2001
		SK 8572000 A3	10-07-2001
		ZA 9811339 A	08-07-1999
EP 0741133 A	06-11-1996	DE 19516483 A1	07-11-1996
		AU 708813 B2	12-08-1999
		AU 5196996 A	14-11-1996
		BR 9602150 A	30-06-1998
		CA 2175767 A1	06-11-1996
		CN 1138037 A	18-12-1996
		CZ 9601295 A3	13-11-1996
		EP 0741133 A2	06-11-1996
		HU 9601176 A2	28-07-1998
		JP 8301857 A	19-11-1996
		NO 961813 A	06-11-1996
		PL 314044 A1	12-11-1996
		RU 2162086 C2	20-01-2001
		SK 57396 A3	06-11-1996
		TR 960981 A2	21-11-1996
		TW 378205 B	01-01-2000

INTERNATIONALER RESEARCHBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abzeichen

PCT/EP 02/12162

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0741133	A		US 6455529 B1	24-09-2002
			ZA 9603535 A	08-08-1996
EP 0710657	A	08-05-1996	DE 19509093 A1	09-05-1996
			AT 170179 T	15-09-1998
			AU 698987 B2	12-11-1998
			AU 3452395 A	09-05-1996
			BR 9505039 A	21-10-1997
			CA 2161857 A1	03-05-1996
			CN 1130626 A ,B	11-09-1996
			CZ 9502858 A3	15-05-1996
			DE 59503324 D1	01-10-1998
			DK 710657 T3	25-05-1999
			EP 0710657 A1	08-05-1996
			ES 2123889 T3	16-01-1999
			FI 955223 A	03-05-1996
			HU 74093 A2	28-11-1996
			JP 8225550 A	03-09-1996
			NO 954366 A	03-05-1996
			PL 311194 A1	13-05-1996
			RU 2165928 C2	27-04-2001
			SK 135895 A3	05-06-1996
			TR 960383 A2	21-06-1996
			US 6204280 B1	20-03-2001
			ZA 9509212 A	24-07-1996
EP 0645376	A	29-03-1995	DE 4332384 A1	30-03-1995
			AT 178599 T	15-04-1999
			AU 682050 B2	18-09-1997
			AU 7305094 A	06-04-1995
			CA 2132579 A1	24-03-1995
			CN 1106806 A ,B	16-08-1995
			CZ 9402247 A3	12-07-1995
			DE 59408068 D1	12-05-1999
			DK 645376 T3	18-10-1999
			EP 0645376 A1	29-03-1995
			ES 2132295 T3	16-08-1999
			GR 3030512 T3	29-10-1999
			HU 71233 A2	28-11-1995
			JP 7179441 A	18-07-1995
			NO 943523 A	24-03-1995
			PL 305144 A1	03-04-1995
			RU 2125560 C1	27-01-1999
			SK 112194 A3	10-05-1995
			TW 381086 B	01-02-2000
			US 5561148 A	01-10-1996
			US 5723480 A	03-03-1998
			US 6028090 A	22-02-2000
			ZA 9407405 A	15-05-1995